

Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка АМН України

На правах рукопису

БОГДАНОВА Тетяна Іванівна



РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ
У ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ УКРАЇНИ
ТА ЙОГО МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
ПІСЛЯ АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

14.01.14 - ендокринологія біологічна

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук



Дисертація є рукописом

Робота виконана в лабораторії морфології ендокринної системи Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України

Науковий консультант - доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАН та АМН України
Тронько Микола Дмитрович

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук	Бездробний Юрій Васильович
доктор медичних наук, професор	Боднар Петро Миколайович
доктор медичних наук, професор	Задорожна Тамара Данилівна

Провідна установа - кафедра ендокринології Вінницького державного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Захист відбудеться "19" листопада 1996 р. о 13.00 год.
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 50.23.01 з ендокринології в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (254114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (254114, Київ-114, вул. Вишгородська, 69).

Автореферат розіслано "16" жовтня 1996 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат біологічних наук

Л. М. КАЛИНСЬКА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність та ступінь дослідженості теми Екологічна нестабільність зовнішнього середовища, що значно погіршила умови життя та здоров'я людини, у 1986 році особливо загострилася Чорнобильською аварією. Наслідки цієї катастрофи, з точки зору медико-біологічних аспектів, виразно окреслились на протязі минулого десятиріччя і лишаються насторожуючими у перспективі. (М-ли конференцій та симпозіумів: "Підсумки оцінки медичних наслідків аварії на Чорнобильській АЕС, 1991; "Чорнобиль та здоров'я населення", 1993; "Treatment of Thyroid Cancer in Childhood", 1992; "Nagasaki Symposium on Chernobyl Update and Future", 1994; "Child Health 2000", 1995; "The radiological consequences of the Chernobyl accident", 1996).

З ендокринних органів першою зазнала радіаційного впливу щитовидна залоза, що було зумовлено викидом у атмосферу великої кількості радіоіотопів йоду. Накопичення радіоіотопів йоду виключно у щитовидній залозі визначило "органотропність" цих радіонуклідів як можливих та реальних патогенетичних факторів тиреоїдної патології у найближчі та віддалені строки після опромінення [Б.Н.Ильин и др. 1991; В.И.Дедов и др., 1993; Д.Гофман, 1994; Л.А.Ильин, 1994; А.Ф.Цыб и др., 1995; R.E.Shorge, 1992, 1996; E.D.Williams, 1994, 1996]. Як відомо, найбільшу радіочутливість мають щитовидні залози новонароджених та дітей, що пов'язано з високою проліферативною-активністю тироцитів, становленням нейрогормональної системи регуляції [Л.А.Ильин, 1972; Л.А.Ильин, Г.В.Архангельская, 1973; А.Ф.Цыб и др., 1995; E.D.Williams, 1996]. При прогнозі розвитку радіоіндукованої патології внаслідок аварії на ЧАЕС передбачається збільшення захворюваності на рак щитовидної залози серед дітей 1972-1986 років народження (особливо 1985-1986 рр.).

що проживають у найбільш постраждалих районах України, на протязі декількох десятиріч [И. А. Лихтарев и др., 1991, 1992, 1994; I. A. Likhtarev et al., 1993; 1995; E. D. Williams, N. D. Tronko, 1996]. Слід відмітити, що за нашими даними частота раку щитовидної залози у дітей України вже через 4 роки після Чорнобильської катастрофи зросла у 4.6 рази, а в подальші 1991-1995 рр. перевищила доаварійні показники у 8-9 разів [Н. Д. Тронько с соавт., 1993; Т. И. Богданова, 1996; N. Tronko et al., 1994, 1996; Т. Bogdanova, 1994; Т. Bogdanova, N. Tronko, 1995]. Подібна статистика висуває проблему поглибленого дослідження злоякісних новоутворень щитовидної залози до числа найбільш актуальних.

Рак щитовидної залози у дітей досить рідка патологія. Відомості про його етіологію та патоморфоз обмежені [T. Winsthip, R. V. Rosvoll, 1970; Ch. McHenry et al., 1988; A. Belfiore et al., 1989; J. B. Gorlin, S. E. Sallan, 1990; A. E. Sierk et al., 1990], а дані з аналізу субмікроскопічних змін у злоякісних пухлинах щитовидної залози дітей взагалі поодинокі [Е. Д. Черствой и др., 1993; E. D. Cherstvoy, A. M. Negrovnia, 1994]. Разом з тим методи електронної мікроскопії дозволяють дізнатися про найбільш тонкі зміни у клітинах на рівні головних органел при різних формах раку [Н. Т. Райхлин, 1991], створюють реальні умови для вивчення особливостей таких змін після попередніх пошкоджуючих впливів на організм, серед яких особливе місце займає радіація. Важливе значення при вирішенні вказаних проблем належить імуногістохімічним методам дослідження, що дозволяють встановити у клітинах пухлин наявність експресії різних регуляторних, ростових факторів та онкогенів. Інформація з цих питань відносно дитячого тиреоїдного раку практично відсутня.

Мета роботи - комплексний аналіз частоти тиреоїдного раку

та морфологічних особливостей злоякісних пухлин щитовидної залози у дітей та підлітків України після аварії на ЧАЕС.

Основні завдання дослідження:

- створити Регістр раку щитовидної залози у дітей та підлітків України до і після аварії на Чорнобильській АЕС за рахунок статистичних матеріалів з розповсюдженості тиреоїдного раку; розробити картки основних морфологічних показників злоякісних пухлин;

- на основі даних реєстру надати відомості з динаміки захворюваності на рак щитовидної залози у дітей та підлітків в Україні в цілому та окремих її регіонах, провести аналіз розподілу хворих за статеву належність та віком під час операції та під час аварії на ЧАЕС;

- вивчити гістологічну будову карцином щитовидної залози та метастатично уражених лімфатичних вузлів у дітей та підлітків, що були оперовані у хірургічній клініці інституту, визначити основні структурні критерії, що характеризують тиреоїдний рак у дитячому та підлітковому віці, у взаємозв'язку з аварією на ЧАЕС;

- охарактеризувати ультраструктурні перебудови у клітинах пухлин, компонентах мікроциркуляторного русла за умов тиреоїдного раку у дітей та підлітків, визначити ультраструктурні критерії різних етапів метастазування;

- дослідити у пухлинах, їхніх метастазах та у позапухлинній тканині експресію різних гормональних, ростових факторів та онкогенів за допомогою методів імуногістохімії та *in situ* гібридизації;

- порівняти морфологічно-функціональні характеристики раку щитовидної залози у дітей України після Чорнобильської аварії з такими, що мають місце у дітей, які проживають на незабрудне-

них внаслідок аварії територіях, наприклад, у Великобританії;

- проаналізувати морфологічну будову тиреоїдних карцином у дітей в залежності від дози опромінення щитовидної залози, що була розрахована на основі тиреодозиметричної паспортизації найбільш забруднених після аварії на ЧАЕС регіонів України.

Наукова новизна дослідження У результаті виконаних досліджень вперше:

- отримані дані з динаміки раку щитовидної залози у дітей та підлітків після аварії на ЧАЕС як в Україні в цілому, так і в найбільш постраждалих внаслідок аварії регіонах;

- визначені морфологічні критерії (світломікроскопічні, електронномікроскопічні, імуногістохімічні), що висвітлюють агресивний характер біологічної поведінки злоякісних пухлин щитовидної залози у дитячому віці після аварії на ядерному реакторі;

- встановлені вікові, статеві та структурні особливості карцином щитовидної залози у дітей України після аварії на ЧАЕС в порівнянні з пухлинами у дітей Великобританії, які не зазнали наслідків Чорнобильської катастрофи;

- виділено солідно-фолікулярний варіант папілярного раку, як найбільш специфічний відносно розвитку радіоіндукованих карцином у дітей України після аварії на ЧАЕС;

- показано нарощування відносного ризику розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми в залежності від дози опромінення щитовидної залози дітей, отриманої внаслідок аварії на ЧАЕС.

Основні наукові положення, які винесено на захист

1. Після аварії на ЧАЕС в Україні спостерігається статистично вірогідне збільшення захворюваності на рак щитовидної залози серед дітей та підлітків (особливо серед тих, кому у

1986 році було менш як 5 років). Захворюваність у дітей суттєво зросла, починаючи з 1990 р., а у підлітків - з 1994 р.

2. Географічний розподіл випадків тиреоїдного раку у дітей до 15 років вказує на те, що більшість з них (64.1%) зареєстрована у 6 регіонах країни, які найбільш постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, що може свідчити на користь радіаційного генезу таких пухлин.

3. У більшості випадків (93.2%) у дітей та підлітків України виявляється папілярний рак щитовидної залози, в основному солідно-фолікулярної будови. Пухлини солідно-фолікулярної будови відрізняються від типової папілярної карциноми більш частими ознаками розповсюдження усередині залози та інфільтративного росту за межі її капсули, інвазії пухлинних клітин до лімфатичних та кровоносних судин.

4. Карциноми у дітей та підлітків України характеризуються виразною імунопозитивною реакцією до антитіл різних онкогенів та факторів, що пов'язані з проліферативною активністю, рухомістю клітин, особливо у зонах інфільтративного та багатофокусного росту. У сукупності перераховані ознаки вказують на агресивний характер біологічної поведінки досліджених пухлин, що підтверджується високим процентом регіонарних та віддалених метастазів.

5. При порівнянні карцином щитовидної залози у дітей України та Великобританії (група відносного контролю) виявлені суттєві відмінності. Вони містяться у збільшенні відсотка дітей молодших вікових груп та числа оперованих хлопчиків в Україні, в зміні співвідношень морфологічних форм тиреоїдного раку з переважанням солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми в українській серії. Це дозволило виділити вказаний варіант як особливий підтип злоякісних пухлин щито-

видної залози, що розвинулися внаслідок аварії на ЧАЕС.

6. Відносний ризик розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми підвищується у дітей України в залежності від отриманої дози опромінення щитовидної залози. В зв'язку з цим пухлини вказаної будови можна розглядати як найбільш специфічні для радіоіндукованого раку у дітей, що виник внаслідок Чорнобильської аварії.

Науково-практична значимість роботи

Теоретичне значення роботи полягає в систематизації та детальному аналізі об'ємного матеріалу (статистичного та морфологічного) з дитячих тиреоїдних карцином, який містить не тільки опис типів та підтипів пухлин, що можуть зустрічатися, але і з'ясовує участь різних факторів росту та онкогенів у розвитку злоякісних пухлин щитовидної залози у дітей та підлітків.

Науково-практичне значення роботи полягає у встановленні зв'язку зростання тиреоїдного раку у дітей України з радіаційною аварією на ЧАЕС 1986 року за рахунок: відомостей про географічний розподіл виявлених випадків, вікових, статевих, структурних особливостей карцином, оцінки відносного ризику їхнього розвитку в залежності від отриманої дози опромінення щитовидної залози. Підтвердженням цьому є той факт, що зростання захворюваності на рак щитовидної залози серед дітей було визнано як наслідок Чорнобильської аварії на усіх ведучих Міжнародних Форумах, присвячених 10-річчю Чорнобильської трагедії [Мінськ, 1996; Женева, 1996; Відень 1996].

З'ясування морфологічних особливостей підтипів вивчених тиреоїдних карцином у дітей та підлітків, що вказують на агресивний характер їхньої біологічної поведінки, стало однією з

підстав для поширення показників до тотальної тиреоїдектомії за умов хірургічного лікування таких пухлин в Україні.

Проведене дослідження дозволило визначити вікові групи, які найбільше підлягають ризику захворювання на рак щитовидної залози при аваріях на АЕС. Ідентифікація таких вікових груп може бути корисною при організації скринінгу у постраждалих регіонах, проведенні цілеспрямованих профілактичних та лікувальних заходів, а також, в разі потреби, розрахунків витрат на охорону здоров'я населення за умов можливого виникнення подібних аварій у майбутньому.

Впровадження результатів дослідження

Створений клініко-морфологічний Регістр раку щитовидної залози у дітей та підлітків України дозволяє швидко та вірогідно отримувати інформацію про число випадків раку у різних вікових групах та регіонах, розрахувати захворюваність на 100 тис. дитячого та підліткового населення в окремих регіонах та в Україні в цілому, побудувати відповідні графіки та гістограми. Впровадження даних створеного Регістру здійснюється шляхом обміну інформацією з відділом дозиметрії Наукового центру радіаційної медицини АМН України, за рахунку чого база поповнюється результатами дозиметричних досліджень. Занесені до Регістру відомості постійно використовуються для підготовки звітів до АМН і МОЗ України, Міністерства з надзвичайних ситуацій, наукових публікацій та доповідей. В подальшому планується впроваджувати дані Регістру при розробці вітчизняних та міжнародних програм з ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС, використовувати його для прогнозування динаміки раку щитовидної залози в Україні у осіб, що зазнали опромінення у дитячому та підлітковому віці. Регістр може бути застосований органами охорони здоров'я для

планування постійного медичного спостереження за наведеною категорією постраждалих.

Матеріали дисертації включено до Методичних рекомендацій: "Особливості діагностики та лікування раку щитовидної залози після аварії на ЧАЕС" (Київ, 1994), які були розповсюджені серед ендокринологів та морфологів України з метою підвищення виявлення випадків раку та рівень діагностики (у тому числі морфологічної) на ранніх стадіях захворювання.

Реалізація результатів наукових досліджень По темі дисертації опубліковано 40 наукових робіт та Методичні рекомендації МОЗ України.

Апробація роботи Основні положення дисертації доповідалися та були обговорені на Науково-практичній конференції "Підсумки оцінки медичних наслідків аварії на ЧАЕС" (Київ, 1991), Науково-практичній конференції "Застосування електронної мікроскопії у медицині" (Київ, 1992), Республіканській конференції "Актуальні проблеми ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС" (Київ, 1992), Міжнародному симпозиумі "Рак щитовидної залози у дітей" (Бетезда, США, 1992), Науково-практичній конференції "Чорнобиль та здоров'я людей" (Київ, 1993), експертній нараді ВООЗ з раку щитовидної залози (Київ, 1993), V з'їзді ендокринологів України (Івано-Франківськ, 1994), Міжнародному симпозиумі "Чорнобиль: сьогоднішня та майбутня" (Нагасакі, Японія, 1994), 171 нараді асоціації патологів Великобританії та Ірландії (Амстердам, Голандія, 1995), 2-му Всесвітньому конгресі "Здоров'я дітей 2000" (Ванкувер, Канада, 1995), XI Міжнародному тиреоїдному конгресі (Торонто, Канада, 1995), Міжнародному симпозиумі "Тиреоїдна патологія та молекулярно-біологічні дослідження після Чорнобиля" (Нагасакі, Японія, 1996), Міжнародній конференції "Радіаційні наслідки Чор-

нобильської катастрофи" (Мінськ, Беларусь, 1996), науково-практичному семінарі "Чорнобиль, екологія, людина" (Київ, 1996), Науково-практичній конференції "Чорнобиль та здоров'я киян" (Київ, 1996), Міжнародній нараді українського відділення Міжнародної академії патології та Європейської асоціації патологів "Людина та патогенні фактори зовнішнього середовища" (Київ, 1996), наукових конференціях Інституту (1994, 1995, 1996).

Об'єм та структура роботи Дисертація надрукована на 261 сторінці і складається із вступу, огляду літератури, розділу "Матеріали та методи дослідження", 6 глав результатів власних досліджень, заключення, висновків, даних про впровадження результатів, списку літератури (308 джерел: 65 - вітчизняних, 243 - зарубіжних). Робота ілюстрована 126 малюнками (графіками, гістограмами, мікрофотографіями) та 21 таблицею.

Декларація особистого внеску дисертанта Дисертантом особисто розроблено програму досліджень, самостійно проведено аналіз первинних даних Регістру з раку щитовидної залози, аналіз та мікрофотозйомка усіх гістологічних препаратів (світломікроскопічних, електронномікроскопічних, імуногістохімічних), розрахунки морфологічних показників, сформульовані усі положення та висновки роботи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характеристика клініко-морфологічного Регістру раку щитовидної залози дітей та підлітків України Регістр містить у розроблених індивідуальних формах дані про вік, стать, місце проживання хворого під час аварії на ЧАЕС та під час операції, тривалість захворювання, результати клінічних обстежень, характер оперативного втручання, відомості про дози опромінення щитовидної залози.

товидної залози, результати морфологічних досліджень пухлин. Для ведення Регістру проаналізовані статистичні звіти про захворюваність тиреоїдним раком у всіх регіонах України (25 областей, республіка Крим, міста Київ та Севастополь), а також розроблені історії хвороби дітей та підлітків з карциномою щитовидної залози, яких було прооперовано в клініці інституту за період 1981-1995 рр. У технічному плані Регістр являє собою сукупність загальної та специфічної клініко-морфологічної інформації та комп'ютерних програм підтримки, які функціонують на IBM сумішених машинах у операційній системі DOS. Програмне забезпечення ліцензійно чисте або самостійно розроблене співробітником лабораторії морфології ендокринної системи А.Г.Бірюковим. У роботі використані комп'ютери IBM PC AT. Отримані дані оброблені статистично із застосуванням методів аналізу розподілу рідкісних явищ (розподіл Пуассона) [В.Ю.Урбах, 1975].

Морфологічні методи дослідження Світломікроскопічно вивчено 217 карцином щитовидної залози: 9 (2 дітей та 7 підлітків) - видалені до аварії на ЧАЕС у 1981-1985 рр., 208 (170 дітей та 38 підлітків) - у 1986-1995 рр. Отриманий з операційної матеріал досліджували макроскопічно, потім тканину пухлини, позапухлинної частини щитовидної залози та метастазів у лімфовузлі фіксували в 10% нейтральному формаліні, зневоднювали в етанолах і заливали в парафін. Препарати забарвлювали гематоксиліном та еозіном. Аналіз і фотозйомку препаратів провадили на мікроскопах Nikon, Olympus (Японія). Отриманий цифровий матеріал оброблено статистично за допомогою методів аналізу частки (проценту) варіант [В.Ю.Урбах, 1975].

Електронномікроскопічно вивчено 145 карцином. Фрагменти тканини з різних ділянок пухлини, позапухлинної тканини та ме-

тастазів фіксували в 2.5% розчині глутаральдегіду, дофіксували в 1% розчині чотирьохокису осмію, зневоднювали в етанолах і заливали в епон-812. Ультрамикротомию провадили на ультрамикротомі LKB-8800 (Швеція). Препарати забарвлювали ураніацетатом і цитратом свинцю, а потім вивчали та фотографували в електронному мікроскопі JEM-100C (Японія).

Імуногістохімічні та in situ гібридизації методи дослідження проведено у відділі патології Пенсільванського університету США, керівник - проф. В.ЛіВолсі (імуногістохімічне визначення в 117 випадках карцином вмісту тироглобуліну, кальцитоніну, експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин PCNA, генів p53, NM23); у відділі гістопатології Адденбрукського госпіталю Кембріджського університету, керівник - проф. Д.Вільямс (паралельне дослідження за допомогою методів імуногістохімії та in situ гібридизації в 57 випадках вмісту тироглобуліну, кальцитоніну, інсуліноподібного фактора росту IGF1, та його рецепторів IGF1R, імуногістохімічне виявлення експресії генів ret, met, p53); у відділі патології Торонтського університету Канади, керівник - проф. С.Ейса (імуногістохімічний аналіз експресії високомолекулярних цитокератинів HMW-CK у 96 випадках пухлин).

Для імуногістохімічного дослідження тироглобуліну, кальцитоніну, ret та met-онкогенів, IGF1R використовували непрямий імунопероксидазний метод [G.A.Thomas et al., 1994; H.R.Narach and E.D.Williams., 1995]. Для виявлення експресії високомолекулярних цитокератинів HMW-CK, гену P53, ядерного антигену проліферативної активності клітин PCNA, гену NM23 використано імуногістохімічний ABC-метод [W.Yi.Yasui et al., 1992; T.Shimizu et al., 1993; P.Bertheau et al., 1994; S.J.Raphael., 1995]. Методом in situ гібридизації за допомогою так званих

"молекулярних зондів" досліджено фрагменти матричної РНК, яка кодує біосинтез відповідного гормону чи білка [G. A. Thomas et al., 1993; M. N. Takahashi et al., 1995]. Імуногістохімічне дослідження та in situ гібридизація виконувались паралельно на серійних гістологічних зрізах. Розповсюдженість реакції оцінювалася від 0 до 4+: 0 - негативна реакція, 1+ - забарвлено до 25% клітин; 2+ - до 50%; 3+ - до 75% і 4+ - більш ніж 75% клітин забарвлено. Інтенсивність реакції оцінювалася від 1+ до 3+: 1+ - слабе, 2+ - помірне та 3+ - інтенсивне забарвлення. При вивченні факторів, локалізованих у ядрі клітин (PCNA, p53), підраховували кількість імунопозитивних ядер у 500 клітинах різних ділянок пухлини.

Дозиметричні дослідження Дози опромінення щитовидної залози радіоїодом розраховані в Науковому центрі радіаційної медицини АМН України (НЦРМ) під керівництвом проф. І. А. Ліхтарьова. Визначено середньовікову дозу опромінення для населеного пункту, в якому захворівша дитина проживала під час аварії [И. А. Лихтарев и др., 1993, 1994; I. A. Likhtarev, 1994, 1995, 1996]. Статистичний аналіз зв'язку між опроміненням щитовидної залози та частотою розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми проведено сумісно з канд. фіз.-мат. наук Б. Г. Соболевим (НЦРМ АМН України) з використанням методів статистичної оцінки відносних ризиків [K. Rothman, 1986].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЙХ ОБГОВОРЕННЯ

Розповсюдженість раку щитовидної залози серед дітей та підлітків України після аварії на ЧАЕС

Аналіз частоти раку щитовидної залози у дітей та підлітків, вік яких на час операції становив не більш як 18 років, показав, що за 5 років до аварії в Україні в наведеній віко-

вій групі зафіксовано 59 випадків, а за період 1986 - 1995 рр. - 418. При цьому, якщо в 1981-1985 рр. на рак щитовидної залози хворіло в середньому 12 ± 3.4 чоловік на рік, то в наступні п'ять років їх середня кількість зросла до 22 ± 4.6 ($p > 0.05$), а на протязі 1991-1995 рр. - до 61 ± 7.8 ($p < 0.01$).

Темп росту захворюваності найбільший у дітей до 15 років. Так, якщо за період 1981-1985 рр. зафіксовано 25 випадків раку (в середньому 5.0 ± 2.2 на рік), то з 1986 до 1990 рр. їх число становило 60 (в середньому - 12 ± 3.3 на рік, $p > 0.05$), а в 1991-1995 рр. - 197 (в середньому 39 ± 6.2 на рік, $p < 0.01$). Всього за післячорнобильський період в Україні виявлено 257 випадків тиреоїдного раку у дітей. Виразне зростання відмічено з 1990 р. (1990 - 26, 1991 - 22, 1992 - 47, 1993 - 43, 1994 - 41 и 1995 - 44). Захворюваність на 100 тис. дитячого населення на протязі 1981-1985 рр. змінювалась у межах 0,04-0,06, в середньому 0.05 ± 0.01 . В 1986-1990 рр. цей показник збільшився в 2.2 рази, (0.11 ± 0.01 , $p < 0.05$) і в 1991-1995 рр. - в 7.5 разів (0.36 ± 0.03 , $p < 0.001$ в порівнянні з середнім дочорнобильським рівнем). Зріст захворюваності стався в основному за рахунок 5 північних областей країни - Київської, Чернігівської, Житомирської, Черкаської, Рівненської та міста Києва, де в результаті аварії відмічено найбільше забруднення радіоізотопами йоду. В цих 6 регіонах середня захворюваність за рік за період 1990-1995 рр. (період вірогідного зросту) складала 1.13 ± 0.09 , що в 7.5 рази перевищує сумарний показник для інших 21 регіонів: 0.15 ± 0.02 , $p < 0.001$. В абсолютних величинах у 1990-1995 рр. у Київській області зареєстровано 40, у Чернігівській - 27, у Житомирській - 21, у Черкаській - 14, у Рівненській - 8 та у місті Києві - 33 випадки раку. В цілому в наведених регіонах у 1990-1995 рр. зареєстровано 64.1% від

усіх випадків раку щитовидної залози у дітей України. У дітей, евакуйованих з Чорнобильського району, в 1986-1990 рр. знайдено 1 випадок раку щитовидної залози (2.6 ± 2.6 на 100 тис. дітей), а в 1991-1995 рр. число таких випадків зросло до 11 (в середньому 28.9 ± 8.7 на 100 тис. дітей на рік, $p < 0.05$).

У підлітків 15-18 років у 1981-1985 рр. знайдено 34, а в 1986-1995 рр. - 145 випадків раку. Середнє число випадків у цієї групи хворих до аварії на ЧАЕС складало 7 ± 2.6 на рік, у перші п'ять років після аварії - 10 ± 3.2 ($p > 0.05$) і в 1991-1995 рр. - 22 ± 4.6 випадки на рік ($p < 0.05$). Вірогідний зріст злоякісних пухлин щитовидної залози у підлітків реєструється пізніше, ніж у дітей, тільки у два останні роки та за ступенем виразності поступається зафіксованому в дитячого контингенту. Захворюваність на 100 тис. підліткового населення на протязі проаналізованого періоду перевищила середній дочорнобильський рівень (0.33 ± 0.06) у 1986-1990 рр. у 1.4 рази (0.47 ± 0.07 , $p > 0.05$) і в 1991-1995 рр. у 3 рази (0.99 ± 0.1 , $p < 0.01$). У 6 найбільш забруднених регіонах цей показник (2.1 ± 0.28) перевищив такий на решті території (0.64 ± 0.08) за період 1990-1995 рр. також менш значно, ніж у дітей: в 3.3 рази, $p < 0.01$, а процент випадків від загальної кількості склав 44.7%.

За віком на час операції та на час аварії хворі розподілялися нерівнозначно. Якщо характеризувати розподіл за віком у групі 0-18 років (на час операції) за періодами 1986-1990 і 1991-1995 рр. з'ясовується, що всі діти у віці до 5 років були прооперовані в 1986-1990, точніше в 1990 р., в той час як у 1991-1995 рр. така вікова група була відсутня. Декілька зросла в останні п'ять років частка дітей, оперованих у віці 10-14 років (з $31.3 \pm 4.4\%$ до $44.4 \pm 2.8\%$, $p > 0.05$), звідки вплив-

ває, що вік прооперованих дітей являє тенденцію до збільшення по мірі віддалення строку після аварії на ЧАЕС.

Характеризуючи розподіл за віком на час аварії, виявляється, що в 1986-1990 рр. частка дітей 0-4 років, що захворіли пізніше на рак щитовидної залози, складала $13.4 \pm 3.2\%$, 5-9 років - $23.2 \pm 4.0\%$ (разом - $36.6 \pm 4.5\%$). У 1991-1995 рр. частка дітей 0-4 років збільшилась у 3.1 рази до $41.2 \pm 2.8\%$, $p < 0.01$, а 5-9 років - у 1.8 рази до $42.5 \pm 2.8\%$, $p < 0.05$. Сумарний показник перевищив попередній у 2 рази і досягнув $83.0 \pm 2.1\%$, $p < 0.001$. Таким чином, незважаючи на тенденцію до підвищення віку пацієнтів на час операції та збільшення часу, що пройшов після аварії, зростання захворюваності відбувається в основному за рахунок дітей, яким у 1986 р. було не більш ніж 4 роки. Це дозволяє занести вказаний контингент до групи максимального ризику. Коли зважити на те, що щитовидна залоза дітей 0-4 років є найбільш вразливою до дії радіоактивного йоду [Л. А. Ильин, 1972; Л. А. Ильин, Г. В. Архангельская, 1973; В. И. Дедов и др., 1993; А. Ф. Цыб и др., 1995; I. Likhtarev et al., 1995; M. Balonov et al., 1996; E. D. Williams, 1996], отримані дані вказують на радіаційну природу виниклої патології. Подібна закономірність просліджується і в розподілі за віком дітей Беларусі [E. Cherstvoy et al., 1996; E. P. Demidchik et al., 1996], що додатково свідчить про єдиний та недовговічний етіологічний фактор, який став причиною різкого зростання захворюваності. Важливим доповненням до вищевказаного є й те, що за минулі 10 років у дітей, що народилися після аварії на ЧАЕС, зареєстровано лише 3 випадки раку щитовидної залози, які у даний Регістр та групу для аналізу не занесені.

Статеве співвідношення (Ж:Ч) у 1986-1990 рр. становило у дітей на час операції 1.4:1, у підлітків 2.3:1; у 1991-1995 рр.

- у дітей 1.7:1 та у підлітків - 3.2:1. У дітей до 10 років, незалежно від періоду дослідження, статеве співвідношення Ж:Ч було практично однаковим 1.1:1, що вказує на рівноцінний ризик розвитку карциноми щитовидної залози у дітей молодших вікових груп. У старших вікових групах частка оперованих дівчаток у останні роки декілька збільшується, але залишається нижче відповідних показників, наведених у літературі (M.Schlumberger et al., 1987; M.P.La Quaglia et al., 1988; B.A.Lamberg et al., 1989; J.K.Harness et al., 1992; C.R.Moig, R.L.Telander, 1994; H.R.Narach, E.D.Williams, 1995).

Аналіз статевого співвідношення тих самих пацієнтів на час аварії показав, що серед дітей, опромінених у віці 0-4 років і прооперованих вже в 1990 р., число хлопчиків у 1.5 рази перевищувало число дівчаток, тобто реалізація ефекту (якщо прийняти за точку відрахунку 1986 рік) з розвитком тиреоїдних карцином з мінімальним латентним періодом більш чітко означилась у хлопчиків. По мірі збільшення часу після аварії та подовження латентного періоду розвитку пухлини ця тенденція зникає і число пізніше захворівших дівчаток переважає в усіх вікових групах.

Таким чином, після аварії на ЧАЕС в Україні відмічено виразний зріст частоти раку щитовидної залози у дітей та підлітків. У дітей вірогідний зріст захворюваності спостерігається з 1990 р., а у підлітків - з 1994 р. Звідси виходить, що латентний період розвитку пухлин складав 4 - 9 років.

Генез досліджених випадків раку щитовидної залози у дітей України, очевидно, радіаційний, так як 64.1% спостережень за період виразного підйому захворюваності (1990-1995 рр.) зафіксовано в 6 з 27 регіонів України, які найбільш постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. При цьому число додаткових ви-

падків раку на 100 тис. дітей в порівнянні зі спонтанним рівнем значно вище в регіонах, де доза опромінення щитовидної залози перебільшувала 60 сГр [B.Sobolev et al., 1996]. На користь цього свідчить і суттєве зростання серед захворівших кількості дітей, вік яких на час аварії складав не більше ніж 4 роки, і щитовидна залоза яких була найбільш чутлива до радіаційного впливу.

Морфологічна характеристика

злоякісних пухлин у дітей та підлітків України

Досліджені карциноми щитовидної залози верифіковані згідно до Класифікації В003 [C.Hedinger et al., 1988]. Структура тиреоїдного раку у дітей та підлітків наведена у таблиці 1.

Таблиця 1. Співвідношення різних форм тиреоїдної карциноми у дітей та підлітків України після аварії на ЧАЕС

Форма карциноми	Діти		Підлітки		Разом	
	число	% (M±m)	число	% (M±m)	число	% (M±m)
Папілярна	159	93.5±1.9***	35	92.1±4.3***	194	93.2±1.7***
Фолікулярна	5	3.0±1.3	1	2.6±2.5	6	2.9±1.1
Медулярна	6	3.5±1.4	-	-	6	2.9±1.1
Анапластична	-	-	2	5.3±3.6	2	1.0±1.1
Разом	170		38		208	

*** - $p < 0.001$ в порівнянні з іншими формами раку.

З наведених даних очевидно, що за рідким винятком рак щитовидної залози як у дітей, так і у підлітків України після

аварії на Чорнобильській АЕС являє собою папілярну карциному. Пухлини практично завжди були більшими ніж 1 см у діаметрі. Тільки в 4 випадках на протязі проаналізованого періоду виявлено мікрокарциноми (у середньому 0.7-0.8 см). Докладний гістологічний аналіз з оцінкою форми тиреоїдних карцином, особливостей злоякісного росту, інвазивних властивостей проведено в 178 випадках папілярної карциноми (148 дітей та 30 підлітків). Виділено пухлини типової папілярної будови (папілярний варіант), фолікулярної будови (фолікулярний варіант), солідної будови (солідний варіант), гетерогенної будови з рівноцінними ділянками солідного, фолікулярного росту та незначними папілярними локусами (змішаний варіант), дифузно-склерозуючий варіант та мікрокарциному (табл. 2).

Таблиця 2. Співвідношення морфологічних варіантів папілярної карциноми у дітей та підлітків

Морфологічний варіант	Діти		Підлітки		Разом	
	число випадків	%	число випадків	%	число випадків	%
		$M \pm m$		$M \pm m$		$M \pm m$
папілярний	12	8.1 \pm 2.2	6	20.0 \pm 7.3	18	10.1 \pm 2.3
фолікулярний	60	40.5 \pm 4.0**	8	26.7 \pm 8.1	68	38.2 \pm 3.6**
солідний	45	30.4 \pm 3.8**	8	26.7 \pm 8.1	53	29.8 \pm 3.4**
змішаний	16	10.8 \pm 2.5	8	26.7 \pm 8.1	24	13.5 \pm 2.6
дифузно-склерозуючий	11	7.5 \pm 2.2	-	-	11	6.2 \pm 1.8
мікрокарцинома	4	2.7 \pm 1.3	-	-	4	2.2 \pm 1.1

Разом: 148 30 178

** - $p < 0.01$ у порівнянні з папілярним варіантом.

Типовий папілярний варіант зустрічався у дітей рідко і характеризувався наявністю численних папіл, які утворювали специфічні деревовидні розгалуження, в центральній частині яких розташоване фіброваскулярне стебло. Характерною особливістю папілярної карциноми є наявність різко просвітлених ядер, що мають вигляд "годинникового скельця" [Н. В. Бомаш, 1981; О. К. Хмельницький, 1987; S. R. Kini, 1989; V. Livolsi, 1990; D. Murray, 1991; H. R. Narach, E. D. Williams, 1994; Y. Mizukami et al., 1995; J. Rosai, 1996]. Крім того ядра клітин папілярної карциноми відрізняються наявністю бороzenок, цитоплазматичних включень, ознаками нашарування одне на одного. При типовій папілярній карциномі як у дітей, так і у підлітків була відсутня кровносна інвазія, у підлітків не знайдені також ознаки проростання пухлини за межі капсули залози, а у дітей вони знайдені в $41.6 \pm 14.2\%$ випадків.

Переважає у дітей фолікулярний варіант папілярної карциноми. Типові папіли в такому випадку були поодинокі або зовсім відсутні. Між тим ядра виразно просвітлені і в них виявлялися цитоплазматичні включення. Ознаки розповсюдження як усередині залози, так і поза її межі виявлялись при фолікулярному варіанті суттєво виразніше у дітей ($60.0 \pm 6.3\%$ та $66.7 \pm 6.1\%$ відповідно), вони реєструвались в 4.8 та 5.3 рази частіше, ніж у підлітків, $p < 0.05$. Подібну тенденцію можна прослідкувати і у відношенні інвазивних властивостей: осередки пухлинних клітин можна бачити у дітей у лімфатичних судинах у 1.6 ($80.0 \pm 7.3\%$), а в кровноосних - у 1.5 ($36.7 \pm 6.2\%$) разів частіше, ніж у підлітків. Слід вказати, що при даному варіанті практично завжди простежувались ділянки солідної будови, особливо в зонах інфільтративного росту пухлини.

В разі солідного варіанту переважали пухлини альвеолярно-

солідної будови, інколи з невеликими фолікулярними ділянками. Структура ядер клітин, наявність в них цитоплазматичних включень та борозенок, а також присутність псамомних тілець свідчать про належність таких карцином до папілярних. При порівнянні показників у дітей та підлітків вірогідні відмінності, як і при фолікулярному варіанті, реєструються у відношенні позатиреоїдного розповсюдження пухлини ($77.8 \pm 6.2\%$ - у дітей, $p < 0.01$).

Звертає увагу, що у дітей частка солідного і фолікулярного варіантів папілярної карциноми вірогідно вища, ніж типового папілярного (табл. 2). При цьому показники інфільтративного росту за межі капсули залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин при вказаних варіантах подібні. В частині випадків пухлини мали змішану будову, коли було неможливо встановити перевагу солідного чи фолікулярного типу росту. Звідси випливає, що папілярні карциноми солідно-фолікулярної будови є найбільш специфічними для аналізованої серії післячорнобильських раків і можуть бути поєднані у єдиний варіант. Такий солідно-фолікулярний варіант простежується в 121 спостереженні у дітей ($81.8 \pm 3.2\%$) і в 24 - у підлітків ($80.1 \pm 7.3\%$). При цьому, як і два вищезазначених, він характеризується більш виразними інфільтративними властивостями у дітей (табл. 3).

При порівнянні наведеного варіанту з типовим папілярним частіше визначалися ознаки розповсюдження пухлини усередині залози, її проростання за межі залози, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин. Між тим, мабуть, за рахунок незначної кількості випадків типової папілярної карциноми вірогідний характер мають тільки відмінності в частоті позатиреоїдного розповсюдження пухлини та лімфатичної інвазії.

Таблиця 3. Головні морфологічні характеристики
солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми

С о л і д н о - Ф о л і к у л я р н и й в а р і а н т						
Морфологічний показник	Діти		Підлітки		Разом	
	число	%	число	%	число	%
	випадків $M \pm m$		випадків $M \pm m$		випадків $M \pm m$	
Наявність капсули	4	3.3 \pm 1.6	2	8.3 \pm 5.6	6	4.1 \pm 1.6
Відсутність капсули	117	96.7 \pm 1.6	22	91.7 \pm 5.6	139	95.9 \pm 1.6
Інфільтрація капсули залози	29	24.0 \pm 3.9	9	37.5 \pm 9.9	38	26.2 \pm 3.7
Позатиреоїдне розповсюдження	84	69.4 \pm 4.2**	4	16.7 \pm 7.6	88	60.7 \pm 4.1**
Розповсюдження усередині залози	77	63.6 \pm 4.4*	6	25.0 \pm 8.8	83	57.2 \pm 4.1*
Лімфатична інвазія	97	80.2 \pm 3.6*	11	45.8 \pm 9.9	108	74.5 \pm 3.6*
Кровоносна інвазія	42	34.7 \pm 4.3	5	20.8 \pm 8.3	47	32.4 \pm 3.9
Склероз	105	86.7 \pm 3.1	20	83.3 \pm 7.6	125	86.2 \pm 2.9
Псаомоні тільця	86	71.0 \pm 4.1	17	70.8 \pm 9.3	103	71.0 \pm 3.8
Лімфоїдна інфільтрація	39	32.2 \pm 4.2	3	12.5 \pm 6.8	42	29.0 \pm 3.8
Тиреоїдит	7	5.8 \pm 2.1	2	8.3 \pm 5.6	9	6.2 \pm 2.0

* - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$ при порівнянні з аналогічними показниками у підлітків.

При дифузно-склерозуючому варіанті, що відмічений тільки у дітей, визначаються ознаки дифузного розповсюдження осередків пухлини у залозі без наявності локалізованого новоутворення. Вогнища пухлини диференціюються у вигляді острівців у відносно незмінній тиреоїдній тканині, в склерозованій стромі, у лімфатичних судинах. В усіх випадках мав місце супутній тиреоїдит, численні псамомні тільця.

Мікрокарциноми у двох випадках мали типову папілярну будову, а у двох - переважно фолікулярну.

Метастатичне ураження шийних лімфатичних вузлів морфологічно зареєстровано у дітей в $65.5 \pm 3.9\%$ випадків, а у підлітків у 1.8 разів рідше: $36.7 \pm 8.8\%$, $p < 0.05$. Частіше за все метастази визначаються у дітей при солідно-фолікулярному варіанті папілярної карциноми: у $71.9 \pm 4.1\%$, в той час як при папілярному варіанті вони знайдені в $50 \pm 14.4\%$ спостережень, $p > 0.05$. Метастази папілярної карциноми в лімфатичні вузли частіше мають змішану будову з наявністю папілярних та фолікулярних зон. При солідно-фолікулярному варіанті в $54.0 \pm 5.3\%$ випадків метастази містять великі солідні ділянки, інколи повністю заміщаючи тканину лімфатичного вузла.

Фолікулярні карциноми знайдені в 5 випадках у дітей та в 1 - у підлітка (табл. 1). Вони являли собою солітарні інкапсульовані вузли (2,5-3,5 см у діаметрі) переважно мікрофолікулярної будови з ділянками солідного росту. Ядра, на відміну від папілярних карцином, щільні, з відносно рівними контурами. Капсула вузлів, як правило, потовщена, з ознаками вростання в її товщу клітин пухлини. Підставою для встановлення діагнозу послужили знайдені ознаки інвазії клітин пухлини до кровонесних судин капсули. Зростання частоти фолікулярних карцином після Чорнобильської аварії поки що не відмічене як у наших

дослідженнях, так і у дітей Беларусі [Y.Nikiforov et al., 1995] або Росії [V.Poliakov, 1996]. Між тим, у подальші роки, на думку деяких авторів, таке зростання не виключене [Y.Nikiforov et al., 1995; E.D.Williams, 1996; E. Cherstvoy, 1996].

Медулярні карциноми знайдені тільки у дітей. У 5 випадках вони виглядали як неінкапсульовані пухлини з ознаками розповсюдження усередині залози і інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин. В 1 випадку пухлина була інкапсульована з ознаками інфільтративного росту за межі капсули вузла. Спостерігалася переважно альвеолярно-солідна гістологічна будова. Клітини виглядали округлими чи веретеновидними з щільними ядрами. Для остаточного діагнозу використано імуногістохімічний метод з антитілами до кальцитоніну. В усіх випадках реакція була позитивною. Інтенсивно позитивна реакція до кальцитоніну простежувалась також при застосуванні методу *in situ* гібридизації.

Анапластичний рак знайдено у 2 підлітків 18 років. Він характеризувався поліморфною будовою: веретено-, крупно- та дрібноклітинною, на фоні інтенсивної інвазії клітин пухлини до багаточисленних кровоносних судин капсули та самої пухлини.

Порівняння наведеної морфологічної картини з такою, що мала місце у дочорнобильський період, вельми важке, тому що ми маємо у розпорядженні тільки 2 ($22.2 \pm 13.8\%$) фолікулярні та 7 ($77.8 \pm 13.8\%$) папілярних карцином (1 дитини, 6 підлітків). У 4 випадках папілярної карциноми відмічено типовий варіант ($57.1 \pm 18.7\%$), у 2 - фолікулярний ($28.6 \pm 17.0\%$) та в 1 - солідний ($14.3 \pm 13.2\%$). Ознаки інтратиреоїдного та екстратиреоїдного розповсюдження пухлини знайдені в 1 випадку. Метастази до лімфатичних вузлів шиї спостерігалися у 2 хворих ($28.6 \pm 17.0\%$).

Таким чином, карциноми щитовидної залози, що були видалені

у дітей та підлітків після аварії на ЧАЕС, у переважній більшості випадків представлені папілярними формами, в основному солідно-фолікулярної будови. Такі пухлини виявляли високі інвазивні властивості з ознаками розповсюдження усередині залози та за її межі, інвазії клітин пухлини до лімфатичних та кровоносних судин. У дітей описані показники більш виразні, що свідчить про агресивний характер їх біологічної поведінки і підтверджується частим метастазуванням у лімфовузлі шиї і появою у 20% дітей віддалених метастазів у легені [N.Tronko et. al., 1994, 1996].

Електронномікроскопічна характеристика

злоякісних пухлин дітей та підлітків України

Характерною особливістю типового варіанта папілярної карциноми, як і в світловому мікроскопі, є наявність папіл. Базальна частина клітин пухлини контактує з основною речовиною базальної мембрани, а апікальна - звернена до міжпапілярного електроннопрозорого простору. Розміри клітин, їх висота, насиченість цитоплазми органелами варіює не тільки у різних хворих, але й в межах одного випадку. Переважають добре диференційовані тироцити з численними цитоплазматичними органелами. У базальній та апікальній частинах клітин можна спостерігати значну кількість секреторних гранул, причому нерідко в комплексі з лізосомоподібними структурами. Такі комплекси являють морфологічну ознаку біосинтезу тиреоїдних гормонів на етапах розщеплення молекул тироглобуліну з подальшим утворенням трийодтироніну та тироксіну [В.М.Гордиенко, В.Г.Козьрицький, 1978; D.Murray, 1991]. У цьому зв'язку залишається неясним, де в умовах подібної структурної організації з відсутністю колоїду накопичується тироглобулін. Не виключено,

що в ділянках папілярного росту біосинтез тиреоїдних гормонів здійснюється без стадій первинного виведення тироглобуліну з клітин та його подальшого захоплення. Зустрічаються також щільні низькоактивні тироцити з нерівномірно розширеними каналцями зернистої ендоплазматичної сітки та пікноморфні клітини в стані десквамації.

Ядра клітин пухлин переважно з виразно нерівною поверхнею, низьким вмістом гетерохроматину та характерними для даної форми раку "включеннями" цитоплазми у нуклеоплазму. Подібні "включення", з нашої точки зору, та за даними інших дослідників [J.V.Johannessen et al., 1978, 1983; D.Murray, 1991] не являють собою справжні внутрішньоядерні включення, а відображують глибокі та складні цитоплазматичні інвагінації поверхні ядра. Разом з тим, такий тип змін у ядрі служить важливим діагностичним критерієм папілярного раку для цитологів та патоморфологів при вивченні препаратів у світловому мікроскопі.

При фолікулярному варіанті папілярної карциноми ознаки фолікулярної організації і морфологічні еквіваленти високої диференційовки епітелію збережені. Цитоплазма насичена елементами зернистої ендоплазматичної сітки, мітохондріями, апікальними секреторними гранулами. При даному варіанті пухлини, можливо, зберігаються традиційні механізми біосинтезу гормонів, про що свідчить наявність щільного колоїду, численні мікроворсинки на апікальній поверхні клітин, які призначені саме для захоплення колоїду. Разом з тим, ядра клітин, як і при типовому варіанті, різко змінені за формою, мають багаточисленні "цитоплазматичні включення".

Солідний варіант суттєво відрізняється за ультраструктурою від наведених вище. В усіх спостереженнях солідні зони вміщу-

ють низькодиференційовані клітини. В таких клітинах насамперед звертає увагу зменшення розмірів, зміна форми, зниження вмісту органел. Так, у їхній цитоплазмі нерідко можна спостерігати лише окремі каналці зернистої ендоплазматичної сітки, накопичення зернин глікогену, поодинокі мітохондрії та великі вакуолі, що в сукупності є характерним для ранніх етапів ембріогенезу щитовидної залози [В.В.Васько, 1992]. Очевидно, що спроможність до біосинтезу тиреоїдних гормонів у клітинах солідних зон суттєво знижена. Ядра з низьким вмістом гетерохроматину вельми вигадливі за формою. У них, як і при інших варіантах, визначаються "цитоплазматичні включення". Нерідко такі включення наведені везикулярними структурами з осміофільним лапатим вмістом, відокремленим від наружної мембрани нерівномірним за шириною електроннопрозорим ободком. Подібні утворення відомі з літератури як М-тілець [D.W.Henderson, 1986]. На поверхні таких тілець визначаються рибосоми, що вказує на їхнє походження з преформованих везикул зернистої ендоплазматичної сітки. Присутність М-тілець за даними літератури свідчить про виразну злоякісність пухлини [D.W.Henderson, 1986].

Заслуговує на увагу присутність у солідних ділянках деяких карцином парафолікулярних С-клітин, які вміщують характерні секреторні гранули та інколи спостерігаються у вигляді невеликих скупчень. Наявність С-клітин у пухлинному осередку чи поблизу від нього, можливо, відображає паракринну взаємодію нейроендокринних елементів з трансформованими тироцитами, але не свідчить про розвиток гістогенетично гетерогенної пухлини.

При дифузно-склерозуючому варіанті скупчення клітин пухлини частіше контактують з компонентами склерозованої строми, локусами лімфоїдної та плазмочитарної інфільтрації, але уль-

траструктура самих пухлинних клітин подібна до наведеної вище.

Ультраструктура судин подібна при різних варіантах пухлини. Ендотелій - з ознаками інтенсивного набряку цитоплазми, виразним зниженням мікропіноцитозної активності, набрякшими мітохондріями. Базальні мемрани різко потовщені, з наявністю фібрілярних структур. Подібні зміни у компонентах судинної стінки відмічаються і в позапухлинній тканині, що можливо є наслідком Чорнобильської аварії, тому що подібні зміни описані в судинах щитовидної залози саме після дії радіації [V. LiVolsi, 1990; J. Rosai et al., 1992; T. D. Zadorozhnaya, 1995, 1996].

Метастази пухлин у лімфатичні вузли мають вигляд характерних папілярних, фолікулярних структур чи солідних скупчень клітин з преформованими ядрами, подібними за структурою тим, що мали місце у первинному осередку.

Фолікулярні карциноми при електронномікроскопічному дослідженні виглядають відносно однотипно. Клітини пухлин, що оточують порожнину фолікула, містять гіпертрофовані органели та велику кількість мікроворсинок на апікальній поверхні, що свідчить про їхню високу функціональну активність. Ядра суттєво відрізняються від описаних вище за умов папілярної карциноми. Вони округлі, з помірним вмістом гетерохроматину, ніколи не мають цитоплазматичних включень. Слід погодитися з думкою інших дослідників, що ультраструктурні відмінності між фолікулярною карциномою та аденомою практично відсутні [J. V. Johannessen et al., 1978, 1983; D. Murray, 1991].

Медулярні карциноми електронномікроскопічно складаються з С-клітин, що містять характерні секреторні осміофільні гранули. Кількість яких суттєво варіює як у різних хворих, так і в межах одного випадку. Їхній вміст в цитоплазмі обумовлений як

процесами біосинтезу кальцитоніну, так і швидкістю секреції до кровеносного руслу. Окрім характерних секреторних гранул кальцитоніну, в ряді клітин спостерігаються крупніші рівномірно осміофільні гранули соматостатину, вміст якого при медулярному раці підвищений [V. LiVolsi, 1990; D. Murray, 1991]. В цілому ультраструктура вивчених карцином подібна до описаної в літературі [V. LiVolsi, 1990; D. Murray, 1991; J. Rosal et al., 1992].

Таким чином, субмікроскопічний аналіз карцином щитовидної залози виявив виразну гетерогенність клітин при різних варіантах папілярної карциноми. Ультраструктурні дослідження дозволи встановити ступінь диференційовки, секреторної активності, функціональної спеціалізації клітин, знайти суттєві зміни в мікросудинах, що в сукупності додатково розкриває біологічну поведінку пухлин.

Імуногістохімічна характеристика папілярних карцином дітей та підлітків України

Проведені дослідження показали, що в неуразеній пухлиною тканині щитовидної залози відмічається негативна реакція до усіх вивчених факторів за винятком тироглобуліну, який накопичується в клітинах фолікулярного епітелію, та кальцитоніну, що зосереджений в С-клітинах. В клітинах пухлин тироглобулін розподіляється дуже нерівномірно при різних варіантах папілярної карциноми. Так, при типовому варіанті він виявляється в більшості клітин як імуногістохімічно, так і при використанні методу *in situ* гібридизації. При солідно-фолікулярному варіанті імуногістохімічно він спостерігається приблизно в 50% клітин фолікулярних зон та експресується в більшості клітин при *in situ* гібридизації, що свідчить про його інтенсивний

біосинтез у фолікулярних ділянках пухлини. В' солідних зонах тироглобулін визначається конче нерівномірно як методом імуногістохімії, так і *in situ* гібридизації. Інтенсивність реакції коливалася від низької (1+) до помірної та інтенсивної (2+; 3+). У випадках дифузно-склерозуючого варіанту інтенсивність реакції до тироглобуліну залежала від гістологічної будови пухлинних осередків, що розповсюджувалися по залозі. В метастазах пухлини в лімфатичні вузли картина була аналогічною. Клітини папілярних і фолікулярних зон інтенсивно експресували тироглобулін, а в солідних ділянках він виявлявся поосередковано. Отримані дані вказують на суттєве зниження біосинтезу і накопичення тироглобуліну в клітинах солідних зон. Цей факт слід мати на увазі при проведенні післяопераційного діагностичного радіоїодного скенірування, тому що в метастазах солідної будови чутливість пухлинних клітин до радіоізотопу може бути зниженою.

Кальцитонін-вміщуючі клітини в пухлині виявлялися лише в $8,7 \pm 2,8\%$ випадків у ділянках солідної будови. С-клітини в позапухлинній тканині (при солідно-фолікулярному чи дифузно-склерозуючому варіантах) відмічено в $43,3 \pm 4,9\%$ спостережень. Роль С-клітин в онкогенезі фолікулярного епітелію поки що не з'ясована. Відомі лише поодинокі роботи, що вказують на гіперплазію С-клітин у прилеглий до пухлини тиреоїдній тканині [J. Albores-Saavedras et al., 1988]. Не виключено, що вони як нейроендокринні елементи можуть належати до одного з паракринних факторів стимуляції проліферативних процесів.

$89,3 \pm 5,8\%$ вивчених імуногістохімічно папілярних карцином були слабо позитивними (інтенсивність реакції 1+, осередково 2+) до IGF1R і $75,0 \pm 8,1\%$ таких пухлин експресували IGF1, який визначали за допомогою *in situ* гібридизації. Іnten-

сивність реакції також в основному 1+, осередково 2+. В більшості випадків реакція мала широко розповсюджений характер та охоплювала більше ніж 50% клітин. Ці дані в цілому співпадають з результатами, що були отримані при вивченні папілярних карцином дорослих пацієнтів [M.N.Takahashi et al., 1995]. Цікаво відмітити, що при фолікулярному варіанті папілярної карциноми спостерігалась гетерогенна реакція до IGF1R і IGF1 в залежності від ділянки пухлини: в мікрофолікулярних - мала місце більш інтенсивна реакція (2+/3+) в порівнянні з макрофолікулярними ділянками (1+). В солідних зонах позитивна реакція до IGF1R і IGF1 обмежувалась оцінкою 1+, частіше в місцях інфільтративного росту. Таким чином, у папілярних карциномах дітей, як і у дорослих [M.N.Takahashi et al., 1995], відбувається біосинтез інсуліноподібного фактора росту, а також має місце позитивна реакція до його рецепторів. Отримані дані свідчать, що IGF1 у більшій мірі приймає участь у розвитку фолікулярного варіанту папілярної карциноми.

У 82.9 ± 3.5% спостережень відмічено позитивну реакцію до PCNA, причому в 32% кількість імунопозитивних ядер була в межах 20%, а в 15% - досягала 40-60% та вище. Позитивна реакція мала місце в різних за будовою ділянках пухлини: в папілярних, фолікулярних, солідних, при інвазії пухлинних клітин до лімфатичних та кровоносних судин, у метастазах до лімфовузлів, але найбільш інтенсивну реакцію було відмічено в солідних зонах і в місцях інфільтративного росту пухлини. Таким чином було промарковано ділянки найбільш значної проліферативної активності. Отримані дані відрізняються від тих, що наведені в літературі, згідно з якими частка позитивних ядер до антитіл PCNA при папілярній карциномі не перевищувала 5% [T.Shimizu et al., 1993].

Експресія HMW-CK спостерігалась при папілярному варіанті в $96.3 \pm 4.6\%$, при солідно-фолікулярному в $78.1 \pm 4.9\%$ і при дифузно-склерозуючому в 100% випадків. При папілярному варіанті розповсюдженість реакції коливалась на рівні 1+/2+, а інтенсивність забарвлення на рівні 2+/3+. При солідно-фолікулярному - реакція мала осередковий характер та охоплювала не більше як 25% клітин, які частіше розподілялися в зонах багатофокусного чи екстатиреоїдного росту. При дифузно-склерозуючому варіанті експресію HMW-CK виявлено більш ніж у 75% пухлинних клітин. Інтенсивність реакції була дуже високою на рівні 3+. Наведені дані вказують на суттєву роль високомолекулярних цитокератинів в розповсюдженості пухлини усередині залози та поза її межі. Однак ми не можемо підтвердити дані (S.J. Raphael et al., 1995), що HMW-CK являють собою надійний маркер папілярного раку, у всякому разі за умов розвитку папілярної карциноми у дітей.

При дослідженні експресії онкогенів найвиразнішу реакцію було відмічено відносно *ret*-онкогену, який знайдено в $80.7 \pm 5.2\%$ випадків, при цьому забарвленими виявились у середньому 50% клітин пухлин. Інтенсивність реакції в більшості клітин була досить високою (2+/3+). При солідно-фолікулярному варіанті найбільш виразну реакцію відмічено в клітинах, що інфільтрують капсулу залози, а також в ділянках багатофокусного росту.

Незважаючи на широке імуногістохімічне виявлення *ret*-онкогену, молекулярно-біологічні дослідження частки аналізованих пухлин знайшли активацію *ret*-онкогену тільки в 33% випадків. Цей показник в середньому на 20% поступався аналогічному у дітей та дорослих Великобританії (E.D. Williams et al., 1996, E.D. Williams, N.D. Tronko, 1996) та відрізнявся від отриманих

раніше даних про виразну активацію *ret*-онкогену в тиреоїдних карциномах дітей після Чорнобильської аварії [T. Ito et al., 1994; L. Fugazzola et al., 1995]. Причини таких розходжень на сьогоднішній день не з'ясовані. Однією з них може бути різна активація *ret*-онкогену в залежності від статі дитини [E. D. Williams, N. D. Tronko, 1996]. Тому неоднакове статеве співвідношення в досліджуваних серіях могло призвести до різних результатів. В подальшому для встановлення кореляції між імуногістохімічними та молекулярно-біологічними даними слід провести аналіз рівноцінних груп, з урахуванням статі дітей.

Met-онкоген знайдено в $68.4 \pm 6.2\%$ випадків, забарвлення охоплювало в основному менш ніж 50% клітин, незалежно від варіанту пухлини. Інтенсивність реакції низька (1+). Продукт реакції дифузно розподілявся в цитоплазмі. Лише в деяких препаратах можна було спостерігати мембранне забарвлення. В зонах інфільтративного та багатофокусного росту, реакція посилювалась до помірно інтенсивної, але завжди лишалась слабкішою, ніж до *ret*-онкогену.

Ген *p53* у мутованій формі має суттєве значення в умовах переходу диференційованого раку щитовидної залози в анапластичний [T. Ito et al. 1992, 1993; J. A. Fagin et al., 1993]. Немутований ген *p53* являє собою протеїн з коротким періодом життя, внаслідок чого його не вдавалося виявляти імуногістохімічно в ядрах клітин фолікулярного епітелію. Мутації призводять до зростання його стабільності і надають можливість виявити при реакції з відповідними антитілами [J. A. Fagin et al., 1993; S. P. Dowell, P. A. Hall, 1994]. Таким чином, є всі підстави вважати, що знайдений нами за допомогою імуногістохімії ген *p53* являє собою мутовану форму. В наших дослідженнях ген *p53* знайдено в $56.4 \pm 4.6\%$ випадків у хворих, що

були за віком не старшими, ніж 18 років. При цьому в пухлинах дітей він спостерігався в $64.5 \pm 4.9\%$ (практично виключно в солідних ділянках), а в пухлинах підлітків тільки в $19.0 \pm 8.5\%$ спостережень ($p < 0.01$ в порівнянні з дітьми). В більшості випадків кількість імунопозитивних ядер була незначною, у середньому 5-10%, але в 35% - спостерігалось до 20% та більше забарвлених ядер. Якщо взяти до уваги, що імунопозитивні ядра локалізувалися в клітинах солідних зон, які за даними електронної мікроскопії мали ознаки низької диференційовки, можна вважати, що отримані результати підтверджують наявність ознак зниження диференційовки пухлин (чи їх ділянок) у дітей України після аварії на ЧАЕС. Між тим для остаточного висновку про роль гену p53 в розвитку карцином солідно-фолікулярної будови доцільні додаткові молекулярно-біологічні дослідження, причому цілеспрямовано солідних зон пухлин. Поки що у незначній кількості українських карцином таких мутацій в найбільш чутливих 5, 6, 7 і 8 екзонах гену p53 не знайдено (E.D. Williams et al., 1996, E.D. Williams, N.D. Tronko, 1996). Це не ставить під сумнів отримані імуногістохімічні результати, а лише свідчить про необхідність повної адекватності матеріалу при дослідженні його різними методами. Тим більше, що в окремих роботах поодинокі мутації гену p53 при папілярній карциномі були зареєстровані (M. Zou et al., 1994).

У плані можливого несприятливого прогнозу слід розглядати і отримані дані відносно гену nm23. Вперше цей ген було знайдено в меланомі, і його присутність поєднувалась з низькою частотою метастазування і більш сприятливою течією хвороби (звідки і назва цього гену: nonmetastatic gene) (P.S. Steeg et al., 1988). Проте пізніше було показано його експресію за умов виразної прогресії різних видів пухлин, наприклад, при нейроб-

ластомі у дітей [N.Hailat et al., 1991], карциномі легенів [M.Haut et al., 1992] та карциномі щитовидної залози [P.Berteau et al., 1994]. В наших дослідженнях ген NM23 виявлявся в $78.6 \pm 3.8\%$ пухлин дітей та підлітків, при цьому у дітей він спостерігався в $81.3 \pm 4.0\%$, а у підлітків у $66.7 \pm 10.3\%$. Найбільш інтенсивну реакцію (3+/4+) відмічено при солідно-фолікулярному варіанті в зонах інфільтративного, багатофокусного росту та метастазах пухлин у лімфовузлі.

Таким чином, отримані дані відображають участь досліджених факторів росту та онкогенів у канцерогенезі щитовидної залози дітей. Їх локалізація та інтенсивність реакції до відповідних антитіл чи м-РНК підтверджує високу проліферативну активність і широкі інвазивні властивості вивчених папілярних карцином, особливо в зонах солідної будови при солідно-фолікулярному варіанті пухлини. Проведена робота створює передумови майбутніх досліджень. Так, зараз остаточно ясно, що специфічні маркери, що викликають карциному щитовидної залози радіаційного генезу, поки що не знайдені. В цьому плані необхідні подальші поглиблені молекулярно-біологічні дослідження, можливо, зі створенням та використанням культур клітин виділеного нами солідно-фолікулярного варіанту папілярного раку, як припустимого підтипу радіаційно індукованих пухлин.

Порівняльний аналіз карцином щитовидної залози

дітей України та Великобританії

Порівняльні дослідження карцином дітей України та Великобританії проведено в межах спільного Міжнародного проекту з Європейським Співтовариством ЕСР-8 EUR 16538 EN [E.D.Williams, N.D.Tronko, 1996]. При порівнянні даних Регістрів України за 1990-1994 рр. і Великобританії за 1963-1992 рр. з'ясовується,

що в Україні на протязі 5 років прооперовано 179 дітей у віці до 15 років (в середньому 36 на рік), а у Великобританії за 30 років - 154 (в середньому 5 на рік). Звідси випливає, що в Україні після Чорнобильської аварії за рік оперовано в середньому в 7 разів більше дітей, ніж у Великобританії. Простежуються суттєві відміни і у віці оперованих пацієнтів. У Великобританії спостерігається поступове збільшення числа дітей з карциномою, починаючи з 6-тирічного віку з максимумом у віці 14 років [E.D.Williams et al., 1996]. На протилежність цьому, в Україні різке збільшення числа випадків реєструється вже у дітей 8-9 річного віку. Статеве співвідношення (Ж:Ч) у Великобританії в цілому по серії складає 2.3:1 (при папілярному раці 4.1:1), а в Україні 1.5:1 (1.4:1), що вказує на значне зміщення у статевому співвідношенні дітей України в бік збільшення числа хлопчиків з раком щитовидної залози.

При морфологічному аналізі двох досліджуваних груп пухлин встановлено, що папілярні карциноми складають у дітей Великобританії тільки 68%, а у дітей України - 96% (табл. 4).

Таблиця 4. Порівняльний аналіз різних типів карцином у дітей Великобританії і України

Морфологічний діагноз	Великобританія	Україна
Папілярна карцинома	51 (68.0 \pm 5.4%)	104 (96.2 \pm 1.9%)**
Фолікулярна карцинома	8 (10.7 \pm 3.6%)	2 (1.9 \pm 1.3%)
Медулярна карцинома	12 (16.0 \pm 4.2%)	2 (1.9 \pm 1.3%)*
Інші	4 (5.3 \pm 2.5%)	0

Загальне число випадків 75 108

* - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$ у порівнянні з Великобританією.

Відмінні виявляються і при порівнянні співвідношень головних підтипів папілярної карциноми (табл. 5).

Таблиця 5. Порівняльний аналіз різних варіантів папілярної карциноми у дітей Великобританії та України

Варіант папілярної карциноми	Великобританія 1963-1992	Україна 1990-1994
Типовий папілярний	21 (41.2±6.9%)	7 (6.7±2.5%)**
Солідно-фолікулярний	18 (35.3±6.7%)	80 (76.9±4.1%)**
Дифузно-склерозуючий	5 (9.8±4.2%)	9 (8.7±2.8%)
Інші	7 (13.7±4.8%)	8 (7.7±2.6%)
Разом	51	104

** - $p < 0.01$ в порівнянні з Великобританією.

Так типовий варіант папілярного раку у Великобританії спостерігається в 6.1 рази частіше ($p < 0.01$), а солідно-фолікулярний, навпроти, в 2.2 рази рідше ($p < 0.01$), ніж в Україні. Заслуговує на увагу, що карциноми солідно-фолікулярного варіанту виявляються у дітей Великобританії переважно у молодшій віковій групі: у віці до 10 років вони зустрічалися у $66.7 \pm 12.2\%$, а у віці 10-14 років - тільки в $22.2 \pm 6.9\%$ ($p < 0.05$ в порівнянні з молодшою віковою групою). В українській серії подібна закономірність була відсутня і частота солідно-фолікулярного варіанту складала $80.4 \pm 5.5\%$ - у дітей до 10 років і $73.6 \pm 6.1\%$ - у віці 10-14 років ($p < 0.01$ в порівнянні з аналогічною віковою групою британської серії).

Крім того, у дітей Великобританії молодшої вікової групи

вказаний варіант спостерігався в 2.2 рази частіше у дівчаток, ніж у хлопчиків, а в групі 10-14 років виявлявся лише у дівчаток. В цілому цей варіант пухлини був характерним для $30 \pm 14.5\%$ британських хлопчиків і $36.6 \pm 7.5\%$ британських дівчаток з папілярним раком. У дітей України у віці до 10 років солідно-фолікулярний варіант папілярної карциноми спостерігався в однаковій мірі у хлопчиків і дівчаток, а у більш старших дітей статеве співвідношення Ж:Ч складало 1.8:1, що також суттєво відрізнялось від аналогічних показників британської серії. В цілому вказаний варіант пухлини зустрічався у $81.4 \pm 5.9\%$ українських хлопчиків і у $73.8 \pm 5.6\%$ українських дівчаток з папілярною карциномою, тобто в 2.7 і в 2.0 рази відповідно частіше ($p < 0.05$), ніж у британських дітей. Таким чином, на відміну від британської серії солідно-фолікулярний варіант в українській серії являв собою переважаючий підтип папілярної карциноми незалежно від статі та віку дитини. Ясна річ, що конкретні випадки солідно-фолікулярного варіанту були досить подібні в двох серіях, але різна їх частота є важливим аргументом на користь морфологічних особливостей дитячих тиреоїдних карцином в Україні. Важливо, з нашої точки зору, відмітити, що в українській серії в 6 разів частіше спостерігалась позитивна реакція в окремих ядрах клітин солідних зон на ген p53 ($38.6 \pm 6.4\%$ і $6.4 \pm 3.5\%$ випадків відповідно $p < 0.05$), що додатково свідчить про наявність більш виразних ознак низької диференційовки в солідних ділянках карцином дітей України.

Взаємозв'язок між розвитком солідно-фолікулярного варіанту папілярного раку у дітей з Чорнобильською аварією простежується і при порівнянні Британської серії з карциномами дітей Беларусі, серед яких також переважає солідно-фолікулярний під-

тип папілярної карциноми на фоні ознак агресивної течії захворювання (А. В. Фурманчук и др., 1992; A. V. Furmanchuk et al., 1992; Е. Д. Черствой и др., 1993; 1993 а; E. D. Cherstvoy, A. M. Negovnia, 1994; Y. Nikiforov, D. R. Gnepp, 1994; E. D. Cherstvoy et al., 1996; E. P. Demidchik et al., 1996).

Таким чином, проведене порівняння карцином щитовидної залози у дітей України та Великобританії не тільки встановило зростання частоти тиреоїдного раку у дітей України в післяаварійні роки, але й визначило суттєві вікові, статеві особливості, зміну співвідношень морфологічних підтипів пухлин. Отримані дані додатково підтвердили правомірність виділення солідно-фолікулярного варіанту як окремого підтипу папілярної карциноми, найбільш специфічного для післячорнобильських тиреоїдних раків у дітей.

Аналіз зв'язку між опроміненням щитовидної залози в результаті аварії на ЧАЕС і частотою розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми у дітей України

Для встановлення можливого зв'язку між опроміненням щитовидної залози і розвитком солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми ми проаналізували морфологічно вивчені випадки у дітей до 15 років, яких було прооперовано на протязі 1990-1995 рр., тобто за період вірогідного зростання захворюваності в Україні. Проведені дослідження зареєстрували поступове зростання частоти вказаного варіанту по мірі збільшення дози опромінювання щитовидної залози (табл. 6). Так, у дітей з непостраждалих внаслідок аварії регіонів вказаний варіант пухлини спостерігався в $51.1 \pm 7.6\%$ спостережень. При проживанні на територіях, де середня доза опромінення щитовидної залози коливалась від 0.05 до 0.2 Гр, цей варіант був виявлений

Таблиця 6. Взаємозв'язок між опроміненням щитовидної залози і морфологічною формою раку у дітей, прооперованих у віці до 15 років на протязі 1990–1995 рр. з урахуванням рівня опромінення

Гістологічна характеристика пухлини	Кількість випадків у дозових зонах			
	<0.05 Гр	0.05– Гр	0.2– Гр	1.0– Гр
Солідно-фолікулярний варіант папілярної карциноми	22	39	38	21
Інші форми	21	17	7	3
Разом	43	56	45	24
Відносний ризик для кожного рівня опромінення		2.19	5.18	6.68

в $69.6 \pm 6.1\%$ ($p > 0.05$), від 0.2 до 1.0 - в $84.4 \pm 5.4\%$ ($p < 0.05$) та від 1.0 Гр і вище - в $87.5 \pm 6.7\%$ випадків ($p < 0.05$ в порівнянні з дозовою зоною < 0.05 Гр). Оцінка відносних ризиків також показала, що збільшення дози опромінення щитовидної залози дітей в межах означених дозових зон підвищує відносний ризик розвитку папілярної карциноми щитовидної залози описаної будови відповідно в 2.2, 5.2 та 6.7 рази. Сумарний відносний ризик розвитку вказаного варіанту карциноми при дозі опромінення щитовидної залози вище, ніж 0.05 Гр, складав 3.67 (розмах коливань для 95% довірчого інтервалу: 2.09 - 6.46).

Таким чином, слід зробити висновок, що проведений аналіз підтвердив доцільність відлення у дітей солідно-фолікулярного

варіанту папілярної карциноми як окремого підтипу папілярного раку, що пов'язаний з попереднім опроміненням в результаті Чорнобильської аварії. Більш того, встановлено нарощування відносного ризику розвитку пухлин наведеної морфологічної будови по мірі зростання дози опромінення щитовидної залози, що доводить радіаційне походження описаних пухлин і дозволяє гадати про наявність прямої залежності між дозою опромінення і подальшим ефектом у вигляді розвитку карцином описаної будови. Однак для остаточних висновків у цьому напрямку потрібні довгострокові дослідження з проведенням порівняльного аналізу в різних вікових групах.

ВИСНОВКИ

1. Після Чорнобильської катастрофи в Україні, починаючи з 1990 р., спостерігається вірогідне зростання захворюваності на рак щитовидної залози серед дітей до 15 років в порівнянні з 1981-1985 рр.: у 2.2 рази в 1986-1990 рр. і в 7.5 рази в 1991-1995 рр. Вірогідний зріст захворюваності у підлітків реєструється пізніше, ніж у дітей (тільки з 1994 р.) і за ступенем зросту поступається виявленому у дитячому контингенті: в 1.4 рази в 1986-1990 рр. і в 3 рази в 1991-1995 рр.

2. Генез додаткових випадків раку щитовидної залози, скоріше за все, радіаційний, тому що більше ніж 60% тиреоїдних карцином у дітей і 45% - у підлітків зафіксовано в 6 з 27 регіонів України, що найбільше постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС. На користь вказаного припущення свідчить і різке зростання захворюваності в 1991-1995 рр. серед дітей, евакуйованих з 30-км зони (в 11 разів в порівнянні з 1986-1990 рр.).

3. Середній вік дітей і підлітків з раком щитовидної залози (на час операції) підвищується по мірі віддалення строку

після Чорнобильської катастрофи: з 12.6 років у 1990-1991 рр. до 13.4 років у 1994-1995 рр. Збільшується на протязі вказаного періоду і мінімальний вік прооперованих дітей з 4 років в у 1990 р. до 9 років у 1995 р.

4. Розподіл пацієнтів за віком на час аварії вказує, що число захворівших на рак щитовидної залози найбільш суттєво збільшується за рахунок дітей, яким у 1986 році було не більше, як 4 роки. Ця група зросла в останні п'ять років в порівнянні з 1986-1990 рр. в 3.1 рази, що надає підставу виділити опромінений віковий контингент до 5 років як групу максимального ризику.

5. Рак щитовидної залози у дітей і підлітків України в переважній кількості випадків (93.2%) являє собою папілярну карциному, в основному солідно-фолікулярної будови. Такі пухлини характеризуються високими інвазивними властивостями, які обумовлюють ознаки інтра- та екстратиреоїдного розповсюдження, інфільтрації капсули залози та прилеглих м'яких тканин, інвазії пухлинних клітин у лімфатичні та кровеносні судини, широкого метастазування до регіонарних лімфовузлів. У дітей перераховані ознаки проявляються більш виразно, ніж у підлітків.

6. Електронномікроскопічний аналіз карцином щитовидної залози дітей і підлітків розкриває виразну гетерогенність клітин пухлин за ступенем диференційовки, секреторної активності, функціональної спеціалізації, виявляє суттєві зміни в мікросудинах пухлини, дозволяє прослідкувати початкові етапи метастазування, що в сукупності додатково розкриває біологічну поведінку пухлин.

7. Папілярні карциноми солідно-фолікулярної будови характеризуються гетерогенною реакцією з м-РНК та антитілами до ти-

роглобуліну за умов проведення *in situ* гібридизації та імуногістохімічних досліджень, з суттєвим її зниженням, а також надзвичайною поосередкованістю в солідних ділянках пухлини та метастазів. Цей факт слід враховувати при проведенні післяопераційних діагностичних досліджень з радіоактивним йодом, тому що за умов наявності метастатичних осередків солідної будови чутливість пухлинних клітин до радіоізоотопу може бути зниженою.

8. Виявлена виразна експресія ядерного антигену проліферативної активності (PCNA), особливо в зонах інфільтративного та інвазивного росту, вказує на його участь у злоякісній трансформації клітин за умов раку щитовидної залози у дітей та підлітків.

9. Відмічена інтенсивно позитивна реакція з антитілами до високомолекулярних цитокератинів (HMW-CK), переважно в ділянках багатофокусного росту пухлин солідно-фолікулярної будови, а також при дифузно-склерозуючому варіанті папілярної карциноми, свідчить про значну роль білків цитоскелету в процесах розповсюдження клітин пухлин.

10. Виявлена за допомогою імуногістохімічних методів експресія різних онкогенів (*ret*, *met*, *p53*, *NM23*) як в самих пухлинах (особливо в зонах інфільтративного та багатофокусного росту), так і в метастатично уражених лімфовузлах, вказує на те, що ці онкогени мають відношення до розвитку папілярних карцином щитовидної залози у дітей України, і вірогідно сприяють їх високій проліферативній активності та агресивному характеру біологічної поведінки.

11. Проведений порівняльний аналіз карцином щитовидної залози дітей України та Великобританії зареєстрував не тільки зростання частоти захворюваності в Україні, але й суттєві ві-

кові, статеві відмінності, зміну співвідношень морфологічних форм пухлин, що дозволило виділити солідно-фолікулярний варіант папілярної карциноми як особистий її підтип, характерний для дітей України після аварії на Чорнобильській АЕС.

12. Встановлене нарощування відносного ризику розвитку солідно-фолікулярного варіанту папілярної карциноми у дітей України по мірі зростання дози опромінення щитовидної залози, що була отримана внаслідок аварії на ЧАЕС, вказує на радіаційне походження таких пухлин і передбачає можливість прямої залежності між дозою опромінення щитовидної залози у дітей та подальшим ефектом у вигляді розвитку тиреоїдних карцином вказаної будови.

СПИСОК ОСНОВНИХ ПУБЛІКАЦІЙ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ

Колективна монографія:

1. The Chernobyl Accident. Thyroid Abnormalities in children. Congenital Abnormalities and other radiation related information. The First Ten Years/ Ed. N.Takeichi, Y.Satow, R.H.Masterson. - Hiroshima: Nakamoto Sogo Printing Co., Ltd. - 1996. - Ч. "Thyroid abnormalites in children. - 271 p. (Співавт.: М. Д.Тронько, В. Г.Козирицький, В. Ясуї та ін.).

Наукові звіти у вигляді монографій:

2. Molecular, cellular, biological characterization of childhood thyroid cancer/ Ed.E.D.Williams and N.D.Tronko, Final report. - ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg. - 1996. - 105 p. (Співавт.: Д. Вільямс, Д. Томас, Г. Вільямс та ін.).

3. Медицинские последствия Чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ. Научный отчет/ Ред. Г.Н.Сушкевич, А.Ф.Цыб. - ВОЗ, Женева. - 1996. - 559 с. (Співавт. М. Д.Тронько, О. В.Епштейн, В. А.Олійник та ін.).

Статті:

4. Морфофункциональная характеристика злокачественных опу-

холей щитовидной железы детей различных районов Украины, пострадавших в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Архив пат.- 1993.- N 5.- С.55-60. (Співавт.: Ю.М.Зурнаджи, М.Д.Тронько, С.Й.Рибаков та ін.).

5. Субмикроскопическое строение злокачественных опухолей щитовидной железы у детей и подростков // Сб. Эндокринология, Вып.23.- Киев: Здоровье, 1993.- С.12-15.

6. Pathomorphologic Characteristics of Malignant Thyroid Tumors in Children// Treatment of Thyroid Cancer in Childhood, J.Robbins editor.- National Institutes of Health: Bethesda, Maryland, 1994.- P. 51-59.

7. Стан щитовидної залози у дітей України після аварії на ЧАЕС// Радіаційна безпека в Україні.- 1994, N 1.- С. 19-25 (Співавт.: В.А.Олійник, О.В.Епштейн, М.Д.Тронько).

8. Распространенность и патоморфологическая характеристика индуцированных радиацией новообразований щитовидной железы у детей и подростков (обзор)// Клиническая хирургия.- 1994.- N 12.- С. 56-60 (Співавт.: Т.П.Безверха).

9. Thyroid gland in children after Chernobyl accident (yesterday and today)// Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future, Sh. Nagasaki editor.- Excerpta Medica. Intern. Congress Series 1074.- Amsterdam: Elsevier, 1994.- P. 31-46. (Співавт.: М.Д.Тронько, О.В.Епштейн, В.А.Олійник і ін.).

10. Priorities in scientific research of thyroid pathology in children of Ukraine affected by the Chernobyl accident// Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future, Sh. Nagasaki editor.- Excerpta Medica. Intern. Congress Series 1074.- Amsterdam: Elsevier, 1994.- P. 217-226 (Співавт.: М.Д.Тронько, В.А.Олійник, О.В.Епштейн та ін.).

11. Current Results and Future Studies in 1994: Chernobyl-related Thyroid Cancer in Children//Nagasaki Symposium on Chernobyl: Update and Future, Sh. Nagasaki editor.- Excerpta Medica. Intern. Congress Series 1074.- Amsterdam: Elsevier, 1994.- P. 183-190 (Співавт.: Н.Такейчи, Я.Сатов, К.Дохі і ін.).

12. Thyroid cancer in the Ukraine// Nature.- 1995.- V.375.- P. 365 (Співавт.: І.Ліхтарьов, Б.Соболев, І.Кайро та ін.).
13. Childhood thyroid cancer after Chernobyl// Journal of Endocrinology.- 1995.- V. 144. Suppl.- P. 25 (Співавт.: М.М.Брагарник, М.Д.Тронько, Р.Харач та ін.).
14. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine (Analysis of the situation in 1994)// In: Nagataki Sh., Yamashita Sh. (ed). Nagasaki Symposium: Radiation and Human Health: Excerpta Medica, Intern. Congress Series 1103: Elsevier, North-Holland, 1996.- P.3-14 (Співавт.: М.Д.Тронько, О.В.Епштейн, В.А.Олійник та ін.).
15. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident (1986-1995)// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 683-690 (Співавт.: М.Д.Тронько, О.В.Большова, І.В.Комісаренко та ін.).
16. Interaction of pathology and molecular characterisation of thyroid cancers// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 699-714 (Співавт.: Д.Вільямс, С.Черствой, Б.Эглофф і ін.).
17. Radiation risk assessment of the thyroid cancer in Ukrainian children exposed due to Chernobyl// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 741-748 (Співавт.: Б.Г.Соболев, І.А.Ліхтарьов, І.А.Кайро та ін.).
18. The pathology of thyroid cancer in Ukraine post Chernobyl// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 785-790 (Співавт.: М.М.Брагарник, М.Д.Тронько, Р.Харач і ін.).

19. The molecular biological characteristics of childhood thyroid carcinoma// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 795-798 (Співавт.: Є.Черствой, О.Неровня, Л.Воскобойник 1 ін.).

20. Comparative light- and electronmicroscopic characteristics of thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine following the Chernobyl accident// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 803-806 (Співавт.: В.Г.Козирицький, М.Д.Тронько, Г.В.Петрова, І.Л.Аветесян).

21. Analysis of the results on the use of frozen sections and smears - imprints in express diagnosis of tumoral processes in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl accident// The radiological consequences of the Chernobyl accident (1st International conference, Minsk, Belarus: 18-22.03.1996).- ECSC-EC-EAEC, Brussels-Luxemburg.- 1996.- P. 799-802 (Співавт.: В.Г.Козирицький, Л.Г.Воскобойник, М.М.Брагарник та ін.).

22. Analysis of clinical and morphological peculiarities of thyroid carcinoma in children of the Ukraine After the Chernobyl Accident// Thyroid pathology and molecular biology in Chernobyl: Nagasaki Chernobyl minisymposium' 96 (Nagasaki, February 20, 1996).- Nagasaki.- 1996.- P.5-28 (Співавт.: М.Д.Тронько).

23. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС // Эндокринология. - 1996. - Т. 1, N. 1. - С.49-63.

24. Досвід хірургічного лікування злоякісних новоутворень щитовидної залози у дітей та підлітків // Ендокринологія.- 1996, Т. 1, N.1.- С.41-48 (Співавт.: І.В.Комісаренко, С.Й.Рибаків, А.Є.Коваленко та ін.).

Препринти:

25. Заболеваемость и клинично-морфологическая характеристика рака щитовидной железы детей и подростков в Украине после Чернобыльской аварии // Доклад на экспертном совещании ВОЗ по раку щитовидной железы (Украина, Киев, 18-21.10.1993). - Женева, 1993. - 17 с. (Співавт.: М.Д.Тронько, О.В.Большова, В.І.Кравченко та ін.).

Методичні рекомендації:

26. Особенности диагностики та лікування раку щитовидної залози після аварії на Чорнобильській АЕС (Методичні рекомендації). - Київ. - 1994. - 12 с. (Співавт.: В.А.Олійник, О.В.Епштейн, С.Й.Рибаков та ін.).

Крім того, за матеріалами дисертації опубліковано в 1991 - 1996 рр. 15 тез доповідей на міжнародних (4) та республіканських (11) конференціях, симпозиумах, з'їздах.

АННОТАЦИЯ

Богданова Т.И. Рак щитовидной железы у детей и подростков Украины и его морфологическая характеристика после аварии на Чернобыльской АЭС.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.14 - эндокринология биологическая; Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П.Комиссаренко АМН Украины, Киев, 1996.

Защищается 40 научных работ, которые содержат данные о динамике тиреоидного рака у детей и подростков Украины после аварии на ЧАЭС, его морфологической (светомикроскопической, электронномикроскопической, иммуногистохимической) характеристике. Установлен достоверный рост заболеваемости у детей, начиная с 1990 г., особенно в регионах, наиболее пострадавших после аварии. Выделен солидно-фолликулярный подтип папиллярной карциномы как наиболее специфичный для послечернобыльских раков детей и подростков, который характеризуется широкими инвазивными свойствами, выраженной иммунопозитивной реакцией к различным

онкогенам и факторам роста, что обуславливает агрессивное биологическое поведение таких опухолей с высокой частотой регионарных и отдаленных метастазов. Установлено нарастание относительного риска развития указанного варианта папиллярной карциномы у детей Украины в зависимости от полученной дозы облучения щитовидной железы вследствие аварии на ЧАЭС, что подтверждает радиационную природу изученных опухолей.

ANNOTATION

Bogdanova T.I. Thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine and its morphological characteristics following the Chernobyl accident.

Dissertation for the degree of Doctor of Biological Science; speciality 14.01.14 - biological endocrinology; V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 1996.

Forty scientific papers containing the data on dynamics of thyroid cancer in children and adolescents in Ukraine following the Chernobyl accident, its morphological (light and electromicroscopic, immunohistochemical) characteristics are defended. A significant increase in the thyroid cancer incidence in children has been observed since 1990, particularly in the most contaminated areas. A solid-follicular variant of papillary carcinoma was identified as the most specific for post-Chernobyl cancers in children and adolescents. These tumours are characterised by highly invasive properties, pronounced immunopositive reaction to various oncogenes and growth factors which cause their aggressive biological behavior with high incidence of regional and distant metastases. An increase in relative risk of the development of this variant of papillary carcinoma in children has been revealed, this depending upon the thyroid radiation dose during the Chernobyl accident, which proves the radiation genesis of the tumours studied.

Ключові слова: рак щитовидної залози, діти, підлітки, аварія на ЧАЕС, реєстр, морфологія, ультраструктура, імуногістохімія, солідно-фолікулярний варіант папілярної карциноми.

Підп. до друку 61096 Формат 60×24/16, Папір Офс., Друк. офс.
Друк. офс. Умовн. друк. арк. 3,0. Обл.-вид. арк. Тир. 130.
Зам. 6-1618.

Київська книжкова друкарня наукової книги. Київ, Б. Хмельницького, 19.

AB.

AB 35.828