

Вікова залежність динаміки активності нейтрофільних ефекторів вродженого імунітету у хворих на рак щитовидної залози після радіоїодотерапії

Т.Ф. Захарченко

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, Київ

Досліджували вікову залежність активності нейтрофільних гранулоцитів (НФ) у прооперованих хворих із диференційованим раком щитовидної залози без віддалених метастазів напередодні та через 6 днів; 1; 3 і 6 міс після курсу радіоїодотерапії. Активність НФ визначали у цитотоксичному тесті з використанням спектрофотометрії. Встановлено, що у пацієнтів старшого віку цей показник знижується протягом 6 міс після радіоїодотерапії порівняно з вихідним значенням, а у молодших хворих — підвищується через 6 днів і 3 міс та знижується через 6 міс після радіоїодотерапії порівняно з показником до початку терапії. У пацієнтів старшого віку активність НФ до і після радіоїодотерапії була значно нижчою, ніж у пацієнтів молодшого віку, що свідчить про наявність вікової залежності.

Ключові слова: рак щитовидної залози, радіоїодотерапія, нейтрофільні гранулоцити, вік.

Вступ

Відомо, що серед загальної кількості злоякісних захворювань частка раку щитовидної залози (РЩЗ) становить у середньому 0,5–3%. Проте незважаючи на відносну рідкісність та відносно сприятливий перебіг, діагностика та лікування РЩЗ привертає до себе увагу внаслідок зростання захворюваності та соціальної настороженості до променевої терапії в постчорнобильський період. Найбільш поширеним гістологічним типом диференційованого РЩЗ (ДРЩЗ) є папілярна (≈80% випадків) та фолікулярна (≈15% випадків) форми. Метастази папілярного РЩЗ здебільшого поширюються лімфогенним, а фолікулярного — гематогенним шляхом. Вважають, що наявність регіонарних метастазів підвищує смертність через 5 років у хворих із папілярною карциномою у 3,3 раза, з фолікулярною — у 7,6 раза. У хворих із фолікулярним РЩЗ ризик виникнення рецидиву на 80% вищий, ніж у пацієнтів із папілярним РЩЗ, а наявність регіонарних метастатичних уражень підвищує ризик на 40% (Берштейн Л.М., 2007; Мельниченко Г.А. і соавт., 2008).

Найчастіше ДРЩЗ виявляють у осіб віком <55 років (≈65%). У дітей та пацієнтів молодого віку ДРЩЗ має більш агресивний перебіг, хоча прогноз у них кращий. Встановлено, що найважливішими прогностичними факторами ДРЩЗ є наявність віддалених метастазів та вік пацієнта >45 років (Процик В.С. та співавт., 2000; Цыб А.Ф. і соавт., 2004).

Алгоритм лікування ДРЩЗ включає тиреоїдектомію, радіоїодотерапію (РІТ) та супресивну гормонотерапію L-тироксином. Використання РІТ є найбільш ефективним засобом атрофії залишкової тканини ДРЩЗ із метою кращого виявлення і лікування регіонарних та віддалених метастазів. Ра-

діоїод у вигляді водного розчину натрію йодиду (Na^{131}I) або в інкапсульованій формі при прийомі всередину добре накопичується резидуальною тканиною та високодиференційованими клітинами тиреоїдної карциноми здійснюють β -частки ^{131}I , які у тканині мають невеликий пробіг (0,5–2,6 мм). Крім того, опромінення всього тіла, і зокрема периферичної крові, відбувається за рахунок глибоко проникаючих γ -квантів, ушкоджувальна дія яких реалізується спочатку при накопиченні радіонукліду в залишковій тканині та метастазах ДРЩЗ, а потім — під час виведення його з організму. Виявилось, що поглинена доза на критичні органи, в тому числі й на червоний кістковий мозок, після курсу РІТ становить в середньому 0,5 Гр. При цьому багаторазове використання високих активностей ^{131}I збільшує променеве навантаження на тканини організму (Гарбузов П.И. і соавт., 2007; Мельниченко Г.А. і соавт., 2008; Milas Z. et al., 2011; American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety, 2011).

Вважається, що тканини молодого організму більш чутливі до опромінення. З іншого боку, період напіввиведення ^{131}I із периферичної крові прооперованих дітей та молодих дорослих із ДРЩЗ коротший за аналогічний показник у хворих старшого віку, що деякою мірою може зменшувати опромінення здорових тканин та клітин периферичної крові (Цыб А.Ф. і соавт., 2004).

Імунна система належить до найбільш чутливих до радіоактивного опромінення, особливо на рівні кістковомозкових попередників. До того ж вразливість клітин імунної системи підвищується з віком внаслідок зниження їхньої здатності відновлювати функції після дії опромінення (Аклеєв А.В., 2007).

Важливу роль у боротьбі організму з пухлиною та ускладненнями хвороби відіграє стан вродженого імунітету — природних клітин-кілерів (natural killer (NK-) cells), макрофагів, поліморфноядерних нейтрофільних гранулоцитів (НФ) тощо. Разом з тим роль НФ в онкогенезі неоднозначна, оскільки завдяки імунорегуляторним властивостям вони можуть проявляти як протипухлинну, так і пропухлинну активність. Вважають, що на ранній стадії росту пухлини весь свій цитотоксичний потенціал — активні форми кисню (АФК), цитокіни, протеолітичні ферменти, білки гранул тощо — НФ спрямовують на протипухлинну активність, а на пізніх стадіях ці клітини сприяють мутагенезу, ангиогенезу, поширенню пухлини та прогресуванню хвороби (Бережная Н.М., Чехун В.Ф., 2005; Мальцева В.Н., Сафронова В.Г., 2009). Крім того, НФ теж перебувають під впливом малігнізованих клітин, що виробляють цитокіни, як у разі культури тиреоїдних клітин КНМ-5М, отриманої з недиференційованого РЩЗ, яка активно продукує інтерлейкін-8 — активатор хемотаксичної активності НФ (Yoshida M. et al., 1992).

Відомо, що НФ периферичної крові здатні проявляти спонтанну і стимульовану цитотоксичну активність проти різних клітин-мішеней — трансформованих та нормальних (Cortens M. et al., 1980; Dallegri F. et al., 1984). Лізис клітин-мішеней НФ можуть здійснювати за допомогою кисеньзалежних механізмів з участю АФК ($\text{O}_2^{\cdot-}$, *OH , $\text{OSi}^{\cdot-}$ тощо) і кисеньнезалежних механізмів за допомогою дегрануляції білків (мієлопероксидази, серинових протеаз, дефензинів, перфорину, гранзиму В тощо). Як свідчать результати експериментальних досліджень, розвиток імуногенної пухлини в організмі мишей супроводжується запальною реакцією, збільшенням кількості й розміру

НФ в осередку запалення та збільшенням продукції АФК ізольованими НФ (Почелуєва М.М. і соавт., 2005). Тому визначення стану НФ за наявності онкологічної патології є актуальним і може мати прогностичне значення. Дослідження цитотоксичної активності НФ у хворих на ДРЦЗ різного віку після РІТ залежно від наявності метастазів у літературі не представлено.

Мета дослідження — з'ясувати вплив РІТ на цитотоксичну активність НФ периферичної крові хворих молодого віку із ДРЦЗ без віддалених метастазів у динаміці та порівняти з відповідним показником у хворих старшого віку.

Об'єкт і методи дослідження

Досліджували активність НФ у прооперованих хворих на ДРЦЗ без віддалених метастазів, які проходили РІТ у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України та Національного інституту раку. Пацієнтів за віком розподілили на дві групи. До 1-ї включено 26 пацієнтів молодого віку (5 (19%) чоловіків та 21 (81%) жінку), середній вік яких становив $28,6 \pm 1,1$ року, усі з папілярною карциномою, розповсюдженням T_1-T_{III} . У 11 (42%) осіб були регіонарні метастази в лімфовузлах ший чи середостіння. До 2-ї групи ввійшли 33 хворих старшого віку (8 (24%) чоловіків та 25 (76%) жінок), середній вік — $52,6 \pm 1,5$ року. Серед них фолікулярна карцинома була діагностована у 9 (27%) випадках, розповсюдження пухлини T_1-T_{III} мали 24 (73%) хворих, T_{IV} — 9 (27%) осіб, 14 (42%) пацієнтів мали регіонарні метастази. Більшість пацієнтів обох груп отримали 1–2 курси РІТ. Дослідження проводили напередодні прийому Na^{131I} та через 6 дб; 1; 3 та 6 міс після РІТ (3815–4170 МБк). Дві контрольні групи склалися з донорів відповідного віку і статі.

Виділення НФ із периферичної крові проводили у градієнті щільності Histopaque-1,119 г/мл («Sigma», США) після виділення лімфоцитів у градієнті щільності Histopaque-1,077 г/мл та відокремлення еритроцитарної маси за допомогою 10% розчину желатину («Генезис», Україна). Для дослідження функції НФ, окрім спонтанної, визначали індуковану цитотоксичну активність НФ після інкубації з ліпополісахаридом (ЛПС) *E. coli* O111:B4 («Difco», США) або конканаваліном-А (Кон-А) («Sigma», США). Спонтанну активність НФ визначали за методом F. Dallegri та співавторів (1984) у нашій модифікації (Захарченко Т.Ф., 2009). Мітоген-індуковану цитотоксичність НФ визначали за модифікованим методом M Cortens та співавторів (1980). Оцінка цитотоксичної активності НФ базується на спектрофотометричному визначенні кількості гемоглобіну, який вивільнився зі зруйнованих ефекторами клітин-мішеней (мишачі еритроцити) у процесі їх поєднання інкубації. Активність НФ визначали за індексом цитотоксичності.

Статистичне опрацювання одержаних даних проводили з використанням комп'ютерних програм Microsoft Excel,

BioStat та критерію Стьюдента (t). Результати оцінювали за рівнем значущості (p).

Результати та їх обговорення

Результати дослідження активності НФ у донорів та прооперованих хворих молодого віку (1-ша група) без віддалених метастазів ДРЦЗ напередодні та у різні строки після курсу РІТ наведено в табл. 1. Виявлено, що у донорів активність НФ, індукованих ЛПС, достовірно вища в 1,4 раза, а індукованих Кон-А — вища в 1,5 раза, ніж активність НФ без стимуляції, що свідчить про високу здатність цих гранулоцитів відповідати на мітогени, а також про їхній високий резервний потенціал.

Дослідження спонтанної цитотоксичної активності НФ у хворих молодого віку без віддалених метастазів показало, що у групі до проведення РІТ активність цих клітин відносно донорів знижена ($27,6 \pm 1,6\%$ проти $33,0 \pm 1,2\%$). Дослідження індукованої цитотоксичної активності НФ виявило, що у цих хворих після інкубації з ЛПС активність НФ також достовірно знижена ($37,6 \pm 2,1\%$ проти $44,8 \pm 1,8\%$), після інкубації з Кон-А — знижена, але ця різниця не сягає рівня статистичної значущості.

Результати дослідження динаміки активності НФ у хворих на ДРЦЗ молодого віку без віддалених метастазів у різні терміни після проведення РІТ свідчать про хвилеподібний характер змін показника. Так, через 6 дб після РІТ спонтанна активність корелює з індукованою активністю НФ порівняно з вихідним значенням. При цьому спонтанна активність НФ підвищується в 1,35 раза ($37,2 \pm 1,7\%$ проти $27,6 \pm 1,6\%$), індукована ЛПС — підвищується в 1,4 раза ($51,5 \pm 2,3\%$ проти $37,6 \pm 2,1\%$), індукована Кон-А — має тенденцію до підвищення. Через 1 міс після проведення РІТ спонтанна та індукована активність НФ у хворих молодого віку не зазнає істотних змін порівняно з вихідними значеннями та достовірно відрізняється від відповідних по-

казників у донорів. Через 3 міс після РІТ активність НФ у цих хворих знову підвищується порівняно з вихідним значенням: спонтанна — в 1,25 раза, індукована ЛПС — в 1,2 раза. Через 6 міс після РІТ спонтанна та індукована ЛПС активність НФ знижується в 1,5 раза, індукована Кон-А — в 1,4 раза порівняно з вихідним значенням. Все це свідчить про порушення функції НФ під впливом РІТ, яке триває протягом 6 міс.

При зіставленні показника індукованої активності НФ в усіх групах після РІТ із відповідним показником спонтанної активності цих клітин виявлено достовірне підвищення індукованої активності НФ, що свідчить про здатність НФ відповідати на стимуляцію мітогенами в умовах РІТ, а також про збереження резервного потенціалу цих лейкоцитів.

Результати дослідження цитотоксичної активності НФ у хворих без віддалених метастазів ДРЦЗ молодого віку (1-ша група) порівняно зі старшими хворими (2-га група) наведено в табл. 2. Спонтанна цитотоксична активність НФ у молодих донорів порівняно зі старшими донорами змінюється недостовірно, що свідчить про відсутність істотної вікової залежності щодо цього показника у здорових осіб. У різні періоди після РІТ функція НФ у хворих різного віку має істотну відмінність. Так, у 2-й групі спонтанна активність НФ після РІТ знижена протягом 6 міс, у 1-й групі цей показник достовірно підвищений у дуже ранній термін (6 дб) та через 3 міс після РІТ, нормалізується через 1 міс та знижується через 6 міс після проведення РІТ.

При порівнянні спонтанної цитотоксичної активності НФ у хворих до проведення РІТ та у різні строки після РІТ залежно від віку було відзначено, що активність НФ у молодих (середній вік — $28,6 \pm 1,1$ року) пацієнтів вища, ніж у хворих старшого віку (середній вік — $52,6 \pm 1,5$ року). Відмінність показників у цих групах, очевидно, відображає особливості імунологічного стану, стадії онкологічного захворювання, наявність метастазів, вплив РІТ, а також різ-

Таблиця 1 Динаміка цитотоксичної активності НФ у хворих на ДРЦЗ молодого віку без віддалених метастазів після РІТ ($M \pm m$)

Контрольна група	Індекс цитотоксичності, %				
	до РІТ	через 6 дб	через 1 міс	через 3 міс	через 6 міс
Спонтанна активність					
$33,0 \pm 1,2$ (n=25)	$27,6 \pm 1,6$ (n=26)	$37,2 \pm 1,7^{1,2}$ (n=22)	$29,5 \pm 2,4$ (n=9)	$34,6 \pm 1,2^2$ (n=13)	$19,0 \pm 1,9^{1,2}$ (n=7)
Індукована ЛПС активність					
$44,8 \pm 1,8^3$ (n=25)	$37,6 \pm 2,1^{1,3}$ (n=14)	$51,5 \pm 2,3^{1,2,3}$ (n=10)	$41,4 \pm 2,1^3$ (n=7)	$45,3 \pm 1,4^{2,3}$ (n=9)	$25,6 \pm 3,2^{1,2,3}$ (n=7)
Індукована Кон-А активність					
$48,1 \pm 4,6^3$ (n=10)	$43,8 \pm 6,0^3$ (n=9)	$50,6 \pm 6,6^3$ (n=6)	$41,3 \pm 3,3^3$ (n=7)	$43,4 \pm 2,5^{2,3}$ (n=7)	$30,8 \pm 2,8^{1,2,3}$ (n=7)

У табл. 1 та 2: $p < 0,05$: ¹Достовірна різниця порівняно з контрольною групою (донори); ²достовірна різниця порівняно з показниками до РІТ; ³достовірна різниця порівняно з показниками без індукації; ⁴ $p < 0,001$: достовірна різниця порівняно з пацієнтами 1-ї групи.

Таблиця 2 Динаміка цитотоксичної активності НФ у хворих на ДРЦЗ без віддалених метастазів різних вікових груп після РІТ ($M \pm m$)

Контрольна група	Основні групи	Індекс цитотоксичності, %				
		до РІТ	через 6 дб	через 1 міс	через 3 міс	через 6 міс
$33,0 \pm 1,2$ (n=25)	1-ша група	$27,6 \pm 1,6^1$ (n=26)	$37,2 \pm 1,7^{1,2}$ (n=22)	$29,5 \pm 2,4$ (n=9)	$34,6 \pm 1,2^2$ (n=13)	$19,0 \pm 1,9^{1,2}$ (n=7)
	2-га група	$24,1 \pm 0,9^{1,4}$ (n=33)	$20,0 \pm 0,8^{1,2,4}$ (n=14)	$18,0 \pm 1,0^{1,2,4}$ (n=25)	$22,5 \pm 1,4^{1,2,4}$ (n=20)	$17,2 \pm 1,3^{1,2,4}$ (n=17)

ний функціональний резерв НФ та різну здатність до відновлення.

За даними літератури, порівняння абсолютної кількості НФ у здорових донорів різного віку показало значне зниження цього показника лише у старечому віці (≥ 85 років). З віком порушується продукція АФК у відповідь на N-форміл-пептид, фагоцитарна і перетравлювальна здатність НФ, але міграція та адгезія НФ не відрізняються від показників в осіб молодого віку (Polignano A. et al., 1994).

Виявлене нами пригнічення активності НФ у хворих на ДРЩЗ молодого віку ще до отримання РІТ може бути зумовлене гіпотиреозом пацієнтів, на фоні якого проводили РІТ, оскільки тиреоїдні гормони можуть впливати на функцію НФ. Отримані дані узгоджуються з нашими попередніми результатами у хворих на ДРЩЗ старшого віку, в яких також було відзначено зниження цитотоксичної активності НФ ще до РІТ (Захарченко Т.Ф. і соавт., 2011).

Показане підвищення активності НФ через 3 міс після РІТ може відображати опосередкований вплив на ці клітини тиреоїдних гормонів. З джерел літератури відомо, що у хворих на РЩЗ призначення тиреотропний гормон (ТТГ)-супресивної терапії L-тироксину після РІТ призводить до підвищення продукції АФК та рівня внутрішньоклітинного вільного Ca^{2+} НФ крові у відповідь на хемотаксичний препарат N-форміл-пептид (Marino F. et al., 2006). Підвищення активності НФ також відзначено під час дослідження функції цих клітин у людей, опромінених малими дозами радіації під час аварії на ЧАЕС, в якому показано стимуляцію окисної здатності НФ (Кольяда Т.И. і соавт., 2007). З іншого боку, зниження активності НФ може бути зумовлене зниженням активності ферментів гранул цих лейкоцитів — лужної фосфатази та мієлопероксидази — під дією низької дози опромінення, що було продемонстровано *in vitro* (Тимошевський А.А. і соавт., 2001) а також у медичних працівників, які контактують із радіонуклідами і які з діагностичною метою приймали ^{131}I або $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Milacic S., 2009). Це свідчить про неоднозначну реакцію НФ на низькодозове випромінювання.

Отже, виявлене істотніше зниження активності НФ після РІТ у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів старшого віку порівняно з дорослими хворими молодшого віку. Це свідчить про більш виражену недостатність у хворих старшого віку ефекторної (захисної) функції НФ у боротьбі з раком, супроводжувальною інфекцією, запаленням та можливими ускладненнями. Порушення активності НФ під впливом РІТ підтверджує необхідність розробки методів імунотерапії, можливість і доцільність їх застосування у комплексному лікуванні та реабілітації хворих на ДРЩЗ з метою покращання якості їхнього життя.

Висновки

У хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів цитотоксична активність НФ до курсу РІТ достовірно нижча, ніж у дорослих, незалежно від віку.

Дослідження динаміки спонтанної та міоген-індукованої цитотоксичної активності НФ (6 дб; 1; 3 та 6 міс) після РІТ у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів різних вікових груп виявило істотну відмінність. У осіб молодшого віку динаміка активності НФ має хвилеподібний характер. Через 6 дб і 3 міс після РІТ спонтанна та індукована ЛПС активність НФ підвищуються порівняно з вихідним значенням, а через 6 міс ці показники знижуються у $\geq 1,4$ раза. На відміну від цього, у хворих старшого віку спонтанна цитотоксична активність НФ знижена протягом усіх 6 міс після РІТ.

Нижча цитотоксична активність НФ у хворих на ДРЩЗ без віддалених метастазів старшого віку до та в усі строки після РІТ свідчить про меншу здатність цих ефекторів вродженого імунітету протидіяти раку та вищу ймовірність виникнення у хворих старшого віку ускладнень і можливої пролонгації хвороби.

Список використаної літератури

- Аклеев А.В. (2007) Реакции тканей на хроническое воздействие ионизирующего излучения. Радиационная биология. Радиозеология, 49(1): 5–20.
- Бережная Н.М., Чехун В.Ф. (2005) Иммунология злокачественного роста. Научная думка, Київ, 792 с.
- Берштейн Л.М. (2007) Рак щитовидной железы: эпидемиология, эндокринология, факторы и механизмы канцерогенеза. Практич. онкология, 8(1): 1–8.
- Гарбузов П.И., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. и др. (2007) Радиойодтерапия рака щитовидной железы. Практич. онкология, 8(1): 42–45.
- Захарченко Т.Ф. (2009) Выявление цитотоксичной активности нейтрофилов у хворих на рак щитовидной железы с віддаленими метастазами після радіойодтерапії. Лаб. діагностика, 4: 31–35.
- Захарченко Т.Ф., Замотаева Г.А., Тронько Н.Д. (2011) Функциональные показатели эффекторов врожденного иммунитета у больных с отдаленными метастазами рака щитовидной железы после радиойодтерапии. Мед.-биол. проблемы жизнедеятельности, 1(5): 88–92.
- Кольяда Т.И., Бруслик С.Б., Андреева И.Д. и др. (2007) Некоторые особенности иммунного ответа под влиянием различных доз ионизирующего облучения у животных и человека. Апп. Мехничов Institute, 3: 17–22.
- Мальцева В.Н., Сафронова В.Г. (2009) Неоднозначность роли нейтрофила в генезе опухоли. Цитология, 51(6): 467–474.
- Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Ванушко В.Э. и др. (2008) Спорные вопросы лечения дифференцированного рака щитовидной железы. Проблемы эндокринологии, 54(2): 14–21.
- Поцелуева М.М., Пустовидко А.В., Ковалева Е.В. и др. (2005) Цитотоксическое действие полиморфноядерных лейкоцитов на опухолевые и нормальные клетки *in vitro* и *in vivo*. Цитология, 47(1): 57–63.
- Процик В.С., Остапенко О.М., Трембач О.М., Тимошенко А.В. (2000) Значення прогностичних факторів при лікуванні хворих на рак щитовидної залози. Онкологія, 2(3): 153–156.
- Тимошевський А.А., Гребенюк А.Н., Калинина Н.М. (2001) Реакция нейтрофилов периферической крови у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС на дополнительное радиационное воздействие *in vitro*. Мед. радиология и радиац. безопасность, 46(4): 28–32.
- Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я., Родичев А.А. (2004) Радиойодтерапия отдаленных метастазов рака щитовидной железы у детей и подростков.

Мед. радиология и радиац. безопасность, 49(4): 36–44.

American Thyroid Association Taskforce On Radioiodine Safety; Sisson J.C., Freitas J., McDougall I.R. et al. (2011) Radiation safety in the treatment of patients with thyroid diseases by radioiodine ^{131}I : practice recommendations of the American Thyroid Association. Thyroid, 21(4): 335–346.

Cortens M., Sklar S., Richter M. (1980) The detection and identification of subpopulations of circulating human lymphocytes, monocytes and neutrophils capable of effecting a mitogen-induced cell-mediated cytotoxic reaction towards erythrocytes of various species. Immunology, 41(3): 623–634.

Dallegri F., Frumento G., Ballestrero A. et al. (1984) Naturally-occurring cellular cytotoxicity mediated by neutrophil polymorphonuclears: requirements for the target cell lysis. J. Clin. Lab. Immunol., 15(1): 35–37.

Marino F., Guasti L., Cosentino M. et al. (2006) Thyroid hormone and thyrotropin regulate intracellular free calcium concentrations in human polymorphonuclear leukocytes: *in vivo* and *in vitro* studies. Int. J. Immunopathol. Pharmacol., 19(1): 149–160.

Milacic S. (2009) Granulocytes' enzymes as biomarkers of radiotoxicity in individuals occupationally exposed to low-level radiation. J. BUON., 14(1): 85–91.

Milas Z., Shin J., Milas M. (2011) New guidelines for the management of thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Minerva Endocrinol., 36(1): 53–70.

Polignano A., Tortorella C., Venezia A. et al. (1994) Age-associated changes of neutrophil responsiveness in a human healthy elderly population. Cytobios., 80(322): 145–153.

Yoshida M., Matsuzaki H., Sakata K. et al. (1992) Neutrophil chemotactic factors produced by a cell line from thyroid carcinoma. Cancer Res., 52(2): 464–469.

Возрастная зависимость динамики активности нейтрофильных эффекторов врожденного иммунитета у больных раком щитовидной железы после радиойодтерапии

Т.Ф. Захарченко

Резюме. Исследовали возрастную зависимость активности нейтрофильных гранулоцитов (НФ) у прооперированных больных с дифференцированным раком щитовидной железы без отдаленных метастазов накануне и через 6 сут; 1; 3 и 6 мес после курса радиойодтерапии. Активность НФ определяли в цитотоксическом тесте с использованием спектрофотометрии. Установлено, что у пациентов старшего возраста этот показатель снижается в течение 6 мес после радиойодтерапии по сравнению с исходным значением, а у молодых больных — повышается через 6 сут и 3 мес и снижается через 6 мес после радиойодтерапии по сравнению с показателем до начала терапии. У пациентов старшего возраста активность НФ до и после радиойодтерапии была значительно ниже, чем у лиц младшего возраста, что свидетельствует о наличии возрастной зависимости.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиойодтерапия, нейтрофильные гранулоциты, возраст.

Age dependence of the dynamics of innate immunity neutrophil effectors activity in patients with thyroid cancer after radioiodine therapy

T.F. Zakharchenko

Summary. The age dependence of neutrophils activity in operated patients with differentiated thyroid cancer without distant metas-

tases before and after 6 days; 1; 3 and 6 months after the course of treatment only. Neutrophil activity was determined in the cytotoxic test using spectrophotometry. It was found that in older patients this parameter falls within 6 months after RIT compared with baseline, and in younger patients it increases in 6 days and 3 months and decreased in 6 months after radioiodine therapy compared to level before treatment. In older patients the neutrophils activity before and after radioiodine therapy was significantly lower than

in younger patients, it indicated the presence of age-dependence.

Key words: thyroid cancer, radioiodine therapy, neutrophil granulocytes, age.

Адреса для листування:

Захарченко Тамара Федорівна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України

Реферативна інформація

Риски для беременных и плода, связанные с приемом нормотимических препаратов

Сегодня существует ограниченная доказательная база относительно влияния стабилизаторов настроения на риски для беременных и плода. В большинстве опубликованных работ демонстрируется связь между их приемом и развитием врожденных пороков, преждевременных родов и задержки развития плода.

Интересной в этом плане является научная работа, опубликованная в ноябре текущего года в «British Medical Journal», в которой учеными получены новые данные касательно этой проблемы. В указанном когортном исследовании доктор Роберт Боден (Robert Boden) и соавторы из Уппсальского университета (Uppsala University), Швеция, обследовали 332 137 беременных, из которых у 874 диагностировано биполярное расстройство. Остальные обследуемые без этого заболевания составили группу сравнения. 320 женщин с биполярным расстройством получили терапию стабилизаторами настроения.

Беременность и роды

У новорожденных, матери которых не получали терапию по поводу биполярного расстройства, отмечали значимое повышение риска тяжелой недоношенности по сравнению с контрольной группой (относительный риск (ОР) 1,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,93–4,14). В группе женщин, получавших терапию, этот показатель составил 0,48 (95% ДИ 0,07–3,38).

Зарегистрированы некоторые межгрупповые различия в риске рождения ребенка с низкими показателями по шкале Апгар, однако после стандартизации по основным переменным эти различия оказались статистически незначимыми.

Другие изучаемые исходы включали гестационный сахарный диабет, роды с применением акушерских щипцов или вакуум-экстрактора (инструментальные вагинальные роды), спонтанное (стимулированное) начало родов, неонатальную гипогликемию.

Таблица

Распространенность пороков развития плода у женщин с биполярным расстройством, принимавших стабилизаторы настроения в ранний период беременности

Препарат	Количество пациентов в группе, n	Количество женщин с пороками развития у плода, n (%)	p	Описание пороков развития
Ламотригин	116	4 (3,5)	0,12	Эквиварусная косолопость (n=2), врожденные пороки сердца (n=2)
Антипсихотики	113	4 (3,5)	0,11	Эквиварусная косолопость (n=1), расщепление неба (n=1), пороки развития сердца (n=1) и мочеполовой системы (n=1)
Препараты лития	107	3 (2,8)	0,19	Пороки развития сердца (n=2), гипоспадия (n=1)
Вальпроевая кислота	32	1 (3,1)	0,34	Гипоспадия (n=1)
Карбамазепин	7	0	–	–

Значимое повышение риска в группах женщин с биполярным расстройством, не получавших и получавших терапию, по сравнению с группой контроля зарегистрировали по таким из перечисленных исходов, как инструментальные вагинальные роды (ОР по 1,52) и стимулированные роды (ОР 1,69 и 2,28 соответственно). Риск других нежелательных исходов в группах женщин с биполярным расстройством, принимавших и не принимавших нормотимические препараты, был незначимо повышен.

Антропометрические измерения

Первичный анализ показал связь между нелеченым биполярным расстройством и повышенным риском рождения

ребенка с низкими для соответствующего гестационного возраста показателями массы тела, роста и окружности головы. После стандартизации эти различия оказались статистически незначимыми. В группе женщин, получавших терапию, эти показатели также были незначимо повышены.

Статистически незначимое повышение риска в обеих группах женщин с биполярным расстройством отмечали также в отношении рождения ребенка с высокой массой тела для данного гестационного возраста.

Особое внимание следует обратить на высокую распространенность рождения ребенка с микроцефалией у женщин с биполярным расстройством. Так, в контроле эта патология регистрировалась в 2,3% случаев; в группе женщин, принимавших нормотимические препараты, — в 3,3%; у женщин с биполярным расстройством, не получавших лечения, — в 3,9%.

Врожденные пороки развития

Распространенность пороков развития плода у женщин без биполярного расстройства составила 2,0%, у женщин с этой патологией, не получавших терапию, — 1,9% и у женщин, принимавших нормотимические препараты, этот показатель колебался в пределах 0–3,5% (таблица).

Резюмируя полученные данные, Р. Боден и соавторы подчеркивают, что выбор тактики ведения беременных с биполярным расстройством является неоднозначным. На одной чаше весов находится потенциальный риск врожденных аномалий плода и перинатальных осложнений вследствие приема стабилизаторов настроения, на другой — риск возникновения аффективного эпизода при отсутствии терапии.

Также, по их мнению, повышенный риск нежелательных исходов у женщин с биполярным расстройством, не принимавших нормотимические препараты, и отсутствие статистически значимых различий по многим из изучаемых рисков среди

леченых и нелеченых женщин в данной работе свидетельствует о том, что применение стабилизаторов настроения является не единственной причиной развития пороков развития и перинатальных осложнений. Важную роль также могут играть факторы, связанные с заболеванием, например, повышение уровня кортизола вследствие психосоциального стресса, коморбидные состояния, образ жизни.

Boden R., Lundgren M., Brandt L. et al. (2012) Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilizers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*, 345: e7085.

Виталий Безшейко