

ВМІСТ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ РІЗНОГО ВІКУ З ЛЕГЕНЕВИМИ МЕТАСТАЗАМИ У ПРОЦЕСІ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ

Резюме. Наведені дані порівняльного аналізу вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) різного віку залежно від наявності віддалених метастазів. Усього було обстежено 267 хворих, які були поділені на дві групи в залежності від наявності легеневи метастазів та на три вікові групи: від 7 до 18 років, від 19 до 40 років та від 41 до 75 років. Контрольні групи склали донори відповідного віку та статі. З метою деструкції залишкової тканини ЩЗ і лікування метастазів застосовували терапевтичні активності йоду-131 — від 2000 до 6000 МБк. Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів проводили напередодні прийому радіоїоду та через 6 днів, 1 та 6 міс. після радіоїодотерапії. Показано, що введення лікувальних активностей йоду-131 хворим на ДРЩЗ, незалежно від віку та наявності віддалених метастазів, призводить до вірогідного підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів. Пік збільшення вмісту імунних комплексів спостерігався через один місяць після радіоїодотерапії. Виявлені особливості утворення комплексів антиген-антитіло за умов радіоїодотерапії у хворих різного віку.

Ключові слова: диференційований рак щитовидної залози, йод-131, радіоїодотерапія, циркулюючі імунні комплекси, вік, віддалені метастази.

Перегляду традиційних підходів до лікування раку щитоподібної залози (РЩЗ) значною мірою сприяли молодий вік хворих, патоморфологічні особливості та агресивний характер радіоіндукованого раку, а саме: швидкий інвазивний ріст, раннє регіонарне і віддалене метастазування. Якщо раніше радіоактивний йод застосовували переважно як рутинний засіб діагностики, для терапії легеневи метастазів, а також у хворих з високим ризиком розвитку рецидиву хвороби, то на сьогодні радіоїодотерапія (РІТ) є обов'язковим компонентом протоколу лікування диференційованих форм тиреоїдного раку [1, 2, 3].

Радіоїодотерапія проводиться з метою руйнування залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ) та виявлення і терапії метастазів [4]. За наявності легеневи метастазів хворим призначається декілька (до 10 і більше) курсів РІТ. При цьому сумарні активності радіоїоду можуть досягти 20–40 ГБк, тобто такі пацієнти отримують достатньо високе променеве навантаження. Слід також зауважити, що у хворих, які знаходяться у стані гіпотиреозу, виведення радіоїоду нирками значно знижується і, таким чином, збільшується доза опромінення організму. Отже, застосування йоду-131 при лікуванні РЩЗ за беззаперечного перевалювання терапевтичного ефекту може мати негативні наслідки на інші органи та системи організму. Відомо, що імунна система є дуже чутливою до іонізуючого

© Н. М. Степура, Г. А. Замотаєва, 2016

опромінення. Вплив навіть малих доз радіації супроводжується розвитком змін в імунній системі на клітинному та субклітинному рівні, а дефекти, що сформувалися, лежать в основі патогенезу багатьох захворювань.

Одним із важливих показників, що характеризує стан гуморальної імунної відповіді організму, є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), які утворюються при безпосередньому з'єднанні антигенів, як екзогенних так і ендогенних, з антитілами. За умов надлишкового утворення ІК зберігаються в циркуляції впродовж тривалого часу і можуть відкладатися в різних органах та судинах, де здатні ініціювати запальні процеси. Великі концентрації ІК блокують проліферацію В-лімфоцитів (через зв'язок ІК з антигеном і Fc-рецептором, маскування і захист антигену), пригнічують функцію клітин-ефекторів (у тому числі природних клітин-кілерів) і перешкоджають взаємодії клітин в імунній відповіді [5, 6]. Високий рівень ЦІК, особливо тих, що містять IgG, стимулює супресорну активність Т-клітин. Отже, ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних та автоімунних процесів, судинних уражень.

Аналіз науково-медичної літератури виявив істотне збільшення публікацій, присвячених вивченню проблеми новоутворень щитоподібної залози. Разом з тим слід зазначити, що імунологічні аспекти цього захворювання розглядаються в окремих наукових

працях, а дані про вплив РІТ на стан імунної системи — практично відсутні.

Мета нашої роботи полягала у визначенні кількості ЦІК у сироватці крові хворих на ДРЦЗ залежно від віку та наявності віддалених метастазів за умов радіодотерапії.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Всього було обстежено 267 хворих на диференційований рак щитоподібної залози. Хворим, які склали групи дітей і підлітків та молодих дорослих, лікування радіоїодом проводилося у відділенні клінічної радіології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України». Пацієнти старшої вікової групи проходили РІТ у відділенні радіонуклідної терапії та лікування радіофармацевтиками ДУ «Національний інститут раку МОЗ України».

Усі 267 обстежених хворих були поділені на групи залежно від віку та наявності віддалених метастазів. Перша група (1) — дітей та підлітків віком від 7 до 18 років (середнє значення — $(15,3 \pm 0,5)$ р.) налічувала 53 пацієнти: 43 хворих жіночої статі, 10 — чоловічої. Середня активність отриманого радіоїоду хворими без віддалених метастазів склала $(3823,3 \pm 124,8)$ МБк, а середня кількість отриманих курсів РІТ — $(1,3 \pm 0,1)$. Середня кількість отриманих курсів РІТ хворими з легеневиими метастазами становила $(3,7 \pm 0,4)$ курси, а середня активність йоду-131 — $(4173,2 \pm 211,1)$ МБк.

Друга група (2) — молоді дорослі. Разом обстежено 95 хворих (73 жінки і 22 чоловіки), вік яких варіював у межах 19–40 років (середнє значення — $(28,4 \pm 0,7)$ р.). Середня кількість отриманих курсів РІТ хворими без метастазів — $(1,7 \pm 0,3)$, а середня активність отриманого радіоїоду — $(4097,2 \pm 74,1)$ МБк. У пацієнтів з метастатичними ураженнями легенів середня активність отриманого радіоїоду дорівнювала $(5145,1 \pm 135,9)$ МБк, середня кількість отриманих курсів РІТ — $(5,4 \pm 0,5)$.

Третя група (3) — хворі віком від 41 до 75 років (середнє значення — $(53,5 \pm 1,3)$ р.) нараховувала 119 пацієнтів: 49 — без віддалених метастазів, 70 хворих — з метастазами в легені. За статтю розподіл пацієнтів був таким: жінки — 75,3 %, чоловіки — 24,7 %. Середня активність отриманого радіоїоду хворими без віддалених метастазів склала $(4619,4 \pm 35,1)$ МБк, а середня кількість отриманих курсів РІТ — $(1,8 \pm 0,3)$. Середня кількість отриманих курсів РІТ хворими з метастазами в легені становила $(4,3 \pm 0,6)$, а середня активність йоду-131 — $(5149,1 \pm 175,9)$ МБк.

Контрольні групи склали донори відповідного віку та статі.

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів проводили в динаміці: до прийому радіоїоду та через 6 днів, 1 та 6 міс. після РІТ. Вміст ЦІК у сироватці крові хворих на ДРЦЗ визначали методом преципітації їх поліетиленгліколем з молекулярною масою 6000 (фірми «Seva») з наступним вимірюванням оптичної щільності досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 при 450 нм [12]. Вміст імунних комплексів представляли в умовних одиницях ($E_{450} \times 10^3$).

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $P < 0,05$.

До початку роботи була отримана інформована згода від пацієнтів та позитивне рішення Комісії з медичної етики.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження впливу радіодотерапії на кількість ЦІК у хворих на ДРЦЗ різного віку без та з наявністю легневих метастазів у процесі радіодотерапії представлені в таблиці.

Як свідчать результати таблиці, вміст ЦІК у сироватці крові хворих на диференційований РЦЗ різних вікових груп, як з регіонарними, так і з віддаленими

Таблиця

Рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на ДРЦЗ з віддаленими метастазами різних вікових груп у процесі радіодотерапії ($E_{450} \times 10^3$) (умов. од.)

Контроль	Група хворих	До РІТ	Після введення йоду-131		
			через 6 днів	через 1 міс.	через 6 міс.
Група 1 (середній вік $(15,3 \pm 0,5)$ р.)					
60,5 ± 3,4	Без віддалених метастазів	96,1 ± 4,7a	103,8 ± 5,1a	113,1 ± 6,1ab	97,5 ± 7,0a
	3 метастазами в легені	119,0 ± 7,8ac	125,8 ± 5,6ac	138,4 ± 4,3abc	120,0 ± 6,3ac
Група 2 (середній вік $(28,4 \pm 0,7)$ р.)					
63,7 ± 2,2	Без віддалених метастазів	88,6 ± 3,8a	114,7 ± 4,1ab	131,0 ± 8,5ab	82,1 ± 6,6a
	3 метастазами в легені	104,2 ± 5,6ac	120,3 ± 5,0ab	131,8 ± 6,3ab	108,7 ± 7,6ac
Група 3 (середній вік $(53,5 \pm 1,3)$ р.)					
63,4 ± 1,6	Без віддалених метастазів	89,6 ± 2,3a	92,3 ± 2,0a	101,7 ± 4,6ab	86,5 ± 4,5a
	3 метастазами в легені	93,1 ± 2,6a	99,4 ± 2,9a	113,4 ± 5,1ab	93,2 ± 3,8a

Примітка. $P < 0,05$ відносно: а — групи донорів (контроль); b — показників до проведення радіодотерапії; с — показників хворих без віддалених метастазів.

метастазами протягом усього періоду спостереження був вірогідно більшим у порівнянні з донорами. До проведення радіоїодотерапії не встановлено достовірної різниці між рівнем імунних комплексів хворих різного віку без віддалених метастазів, а за їх наявності вірогідно вищий рівень ІК був у дітей та підлітків відносно пацієнтів старшого віку. У хворих усіх вікових груп введення лікувальних активностей радіоїоду спричинило зростання ЦІК, проте, аналізуючи отримані дані, були встановлені деякі відмінності щодо їх вмісту у сироватці крові. Так, у групі молодих дорослих достовірно збільшений рівень імунних комплексів виявлявся раніше за часом (уже на 6-ту добу) і тримався на такому рівні протягом місяця. В інших вікових групах (діти та підлітки і хворі старшого віку) вміст ЦІК досяг максимальних значень через місяць після введення радіофармпрепарату. Порівняння рівня ІК у групах хворих різного віку в динаміці показало, що найвищий рівень імунокомплексів протягом усього періоду обстеження спостерігався у групі дітей та підлітків.

Одним із важливих чинників, що модифікує ефект опромінення на організм, є наявність легеневи метастазів. Тому нами було проведено дослідження впливу РІТ на кількість ЦІК у дітей та підлітків, молодих дорослих та хворих старшого віку з метастазами в легені.

Як видно із наведених у таблиці даних, у хворих з віддаленими метастазами напередодні проведення радіоїодотерапії спостерігається збільшений рівень ЦІК відносно показника пацієнтів із регіонарними метастазами. Проте достовірна різниця між показниками спостерігалася у дітей та підлітків і молодих дорослих.

Введення лікувальних активностей ^{131}I привело до збільшення кількості імунних комплексів у сироватці крові в усіх групах хворих. Як видно з отриманих даних, за наявності віддалених метастазів спостерігається достовірно вищий рівень циркулюючих імунних комплексів у групі дітей та підлітків протягом усього періоду обстеження. У хворих молодого віку вірогідно вищий рівень ІК виявлений напередодні введення ^{131}I та через півроку після РІТ, а у пацієнтів старшої

вікової групи з легеневи метастазами вміст імунних комплексів хоча і був більшим при порівнянні з показниками хворих з регіонарними метастазами, але різниця не була достовірною.

Отже, проведення РІТ хворим на РЦЗ спричиняє підвищення вмісту ЦІК. Збільшення утворення ІК за умов РІТ, на наш погляд, є цілком очікуваним. Руйнування і/або збільшення проникності клітин залишкової тканини щитоподібної залози та метастазів після опромінення радіоїодом призводить до виходу в кровотік різних клітинних компонентів, що мають антигенні властивості (тироглобулін, мікросомальні фракції тощо) і стимулюють антитілоутворення. Опромінення від інкорпорованого радіоїоду пролонговане в часі, і так само поступово з руйнуванням тироїдної тканини відбувається звільнення антигенів, концентрація якого залежить від об'єму тироїдної тканини і, можливо, чутливості її до йоду-131.

Високі значення рівня комплексів антиген-антитіло, що за літературними даними прямо залежить від ступеня злоякісності процесу, можуть свідчити про менш сприятливий прогноз захворювання, оскільки в багатьох клінічних роботах встановлена асоціація між рівнем імунних комплексів та стадією і прогнозом хвороби [7].

ВИСНОВКИ

1. Введення терапевтичної активності радіоїоду хворим на диференційований рак щитоподібної залози веде до зростання кількості циркулюючих імунних комплексів.
2. Пік збільшення вмісту імунних комплексів спостерігався через один місяць після радіоїодотерапії.
3. Виявлені особливості утворення комплексів антиген-антитіло за умов радіоїодотерапії у хворих різного віку.
4. За наявності віддалених метастазів у групі дітей та підлітків спостерігається достовірно вищий рівень ЦІК протягом усього періоду обстеження, навпаки, у пацієнтів старшого віку метастази в легені суттєво не впливали на вміст комплексів антиген-антитіло.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Любаев В. Л. К вопросу о тактике лечения дифференцированных форм рака щитовидной железы / В. Л. Любаев, В. Ж. Бржезовский, Г. Ю. Волкова // *Практ. онкология*. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 26–28.
2. *Радиоiodотерапия* рака щитовидной железы / П. И. Гарбузов, П. Я. Дроздовский, А. А. Родичев [и др.] // *Практ. онкология*. — 2007. — Т. 8, № 1. — С. 42–45.
3. Schlumberger M. Thyroid tumor / M. Schlumberger, F. Pachini. — Paris : Nucleon, 1999. — 317 p.
4. Объем остаточной тиреоидной ткани и эффективность постоперационной радиоiodотерапии больных с дифференцированными формами рака щитовидной железы / Д. А. Джуца, А. С. Ларин, С. М. Черенко [и др.] // *Онкология*. — 2002. — Т. 2, № 3. — С. 197–199.
5. *Ройт А.* Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл ; пер. с англ. В. И. Кандрора, А. Н. Маца, Л. А. Левицкого и М. А. Серовой. — М. : Мир, 2000. — 581 с.
6. Association of immune complexes and plasma viral load with CD4⁺ cell depletion, CD8⁺DR⁺ and CD16⁺ cell counts in HIV⁺ hemophilia patients. Implication for the immunopathogenesis of HIV-induced CD4⁺ lymphocyte depletion / V. Daniel, C. Susal, R. Weimer [et al.] // *Immunol. Lett.* — 2001. — Vol. 76, N 2. — P. 69–78.
7. The presence and structure of circulating immune complexes in patients with prostate tumors / R. Golda, Z. Wolski, M. Wyszomirska-Golda [et al.] // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 123–127.

Стаття надійшла до редакції 25.03.2016.

Н. Н. СТЕПУРА, Г. А. ЗАМОТАЕВА

ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комиссаренко» НАМН України, Київ

СОДЕРЖАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАЗНОГО ВОЗРАСТА С МЕТАСТАЗАМИ В ЛЕГКИЕ В ПРОЦЕССЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ

Резюме. Приведены данные сравнительного анализа содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови больных дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ) разного возраста в зависимости от наличия отдаленных метастазов. Всего было обследовано 267 больных, которые были разделены на группы в зависимости от наличия легочных метастазов и возраста: от 7 до 18 лет; от 19 до 40 лет и от 41 до 75 лет. Контрольные группы составили доноры соответствующего возраста и пола. С целью деструкции остаточной ткани ЩЖ и лечения метастазов использовались терапевтические активности радиоiodа — от 2000 до 6000 МБк. Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов проводилось накануне приема радиоiodа и через 6 дней, один и 6 месяцев после радиоiodтерапии. Показано, что у больных ДРЩЖ, независимо от возраста и наличия отдаленных метастазов, радиоiodтерапия приводит к достоверному увеличению количества иммунных комплексов, с максимальным уровнем их образования через месяц после введения радиофармпрепарата. В условиях радиоiodтерапии выявлены особенности образования комплексов антиген–антитело у больных разного возраста.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, йод-131, радиоiodтерапия, циркулирующие иммунные комплексы, возраст, отдаленные метастазы.

N. M. STEPURA, G. A. ZAMOTAYEVA

SI «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl. Acad. Med. Sci. of Ukraine», Kyiv

CONTENT OF CIRCULATING IMMUNE COMPLEXES IN PATIENTS WITH THYROID CANCER OF ALL AGES WITH METASTASES TO LUNGS IN THE COURSE OF RADIOIODINE THERAPY

Summary. The present article is dealing with the data of a comparative analysis of the content of circulating immune complexes in blood serum of patients of different age with thyroid cancer, depending on the presence of distant metastases. 267 patients have been followed, who were divided into groups depending on the presence of metastases to lungs and age: from 7 to 18 years; from 19 to 40 and from 41 to 75 years. Control groups consisted of donors of corresponding age and gender. With the aim of destruction of residual thyroid tissue and metastasis treatment, therapeutic radioiodine activities from 2000 to 6000 MBq were used. Testing of circulating immune complexes was performed on the eve of radioiodine administration and in six days, one and six months after radioiodine therapy. It has been shown that in patients with thyroid cancer, regardless of age and presence of distant metastases, radioiodine therapy leads to a reliable increase in the amount of immune complexes, with a maximum level of their production one month after radioiodine administration. In the context of radioiodine therapy, peculiarities of antigen-antibody complex formation in patients of all ages were revealed.

Keywords: differentiated thyroid cancer, iodine-131, radioiodine therapy, circulating immune complexes, age, distant metastases.

Контактна інформація:

Замотаєва Галина Анатоліївна

канд. біол. наук, керівник лабораторії ендокринної регуляції імунотенезу

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комиссаренка НАМН України»

вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна

тел.: +38 (044) 432-54-57

e-mail: galina@thyroid.kiev.ua