

Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва

РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У ХВОРИХ НА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В ПРОЦЕСІ РАДІОЙОДТЕРАПІЇ

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

ВСТУП

Сьогодні загальновизнаною тактикою лікування диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) є комплексний підхід, що включає хірургічне лікування, радіоїодтерапію (РІТ) і супресивну гормонотерапію. Поопераційне введення терапевтичних доз йоду-131 проводиться з метою руйнування залишкової тканини щитоподібної залози (ЩЗ) і метастазів. Радіоїодтерапія ґрунтується на механізмі активного транспорту ¹³¹I із крові за допомогою Na-I-симпортера у фолікулярний епітелій ЩЗ і концентрації його у фолікулах у зв'язаному з тиреоглобуліном вигляді. ¹³¹I, що накопичився у тканині ЩЗ, спричиняє іонізацію молекул клітин, продукцію великої кількості вільних радикалів або короткоживучих токсичних сполук, здатних пошкоджувати життєво важливі біологічні структури, такі як ДНК і ферменти. Все це призводить до затримки поділу або загибелі клітин ЩЗ і/або пухлини [1–3].

До недавнього часу існувала думка, що через високу органотропність йоду-131 його радіаційний вплив на організм у цілому незначний. Проте застосування нових біологічних методів дозиметрії показало, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку та периферичної крові за умов введення терапевтичних активностей ¹³¹I складають від 0,32 до 0,54 Гр, що у 2–4 рази перевищує значення, отримані з використанням математичних розрахунків, а з кожним наступним курсом радіоїодтерапії відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6–7 ін'єкцій ¹³¹I можуть досягати 3–3,5 Гр [4, 5]. У процесі лікування хворі на ДРЩЗ отримують декілька (до 10 і більше) курсів радіоїодтерапії, сумарні дози йоду-131 можуть досягти 20–40 ГБк, тобто такі пацієнти зазнають досить високого променевого навантаження. Також слід зауважити, що у хворих, які перебувають у стані гіпотиреозу, виведення радіоїоду нирками значно знижується, а отже, збільшується доза опромінення організму. У літературі є дані, згідно з якими у хворих, пролікованих йодом-131 з приводу раку ЩЗ, збільшувалася частота виникнення пухлин слинних, надниркових залоз, нирок, сечового міхура, шлунка, статевих органів і розвитку лейкозів. Після введення високої

кумулятивної активності ¹³¹I хворим із наявністю метастазів у кістковій тканині спостерігалось гальмування медулярного кровотворення [6–9].

Отже, застосування йоду-131 у лікуванні раку ЩЗ за беззаперечного превалювання терапевтичного ефекту може справляти негативний вплив на інші органи та системи.

Серед систем організму, дуже чутливих до іонізуючого опромінення, провідне місце належить імунній. Вплив навіть малих доз радіації супроводжується розвитком низки зсувів в імунній системі на клітинному та субклітинному рівнях, 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). Імунні комплекси (ІК) утворюються безпосереднім з'єднанням антигенів (як екзогенних, так і ендогенних) з антитілами. В організмі існує ціла низка імунорегуляторних механізмів, які підтримують фізіологічний рівень ЦІК. За умов надмірного утворення ІК зберігаються у циркуляції впродовж тривалого часу і можуть відкладатися в різних органах і судинах, де здатні ініціювати запальні процеси. Великі концентрації ІК блокують проліферацію В-лімфоцитів (через зв'язок ІК з антигеном і Fc-рецептором, маскування та захист антигену), пригнічують функцію клітин-ефекторів (у тому числі природних клітин-кілерів) і перешкоджають взаємодії клітин в імунній відповіді [10, 11]. Високий рівень ЦІК, надто тих, що містять IgG, стимулює супресорну активність Т-клітин. Отже, ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних та аутоімунних процесів, судинних уражень.

Аналіз науково-медичної літератури виявив істотне збільшення публікацій, присвячених вивченню проблеми новоутворень у ЩЗ. Разом із тим слід зазначити, що імунологічні аспекти цих захворювань розглядаються в поодиноких наукових працях, а дані про вплив радіоїодтерапії на стан імунної системи практично відсутні.

Мета нашої роботи полягала у визначенні кількості ЦІК у сироватці крові хворих на ДРЩЗ залежно від

наявності віддалених метастазів і кількості проведених курсів РІТ.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено дві групи хворих на ДРЩЗ, які отримували радіоїодтерапію у відділенні радіонуклідної терапії та лікування радіофармпрепаратами Національного інституту раку. Приймання йоду-131 з лікувальною активністю 4130–4730 МБк проводилося перорально натще у вигляді 20–30 мл ізотонічного розчину йодиду натрію («Радіофармпрепарат», Узбекистан) або у формі капсул виробництва фірми «Polatom» (Польща).

До першої групи увійшли 82 хворих: 36 пацієнтів без віддалених метастазів і 46 — із метастазами у легенях. Серед хворих із регіонарними метастазами 29 із 36 осіб були жінки, решта (7) — чоловіки, вік хворих від 38 до 70 (52,4±1,5) років. Папілярний рак діагностовано у 32 пацієнтів, фолікулярний — у 4. У 13 осіб виявлено метастази в регіонарних лімфовузлах, інші хворі метастатичного ураження не мали. У 50% випадків розмір пухлини відповідав Т1–2, у решті — Т3–4. Серед хворих із наявністю віддалених метастазів 27 осіб (58,7%) мали верифікований діагноз папілярної карциноми і 19 (41,3%) — фолікулярної карциноми. У цій групі було 33 жінки та 13 чоловіків. Вік пацієнтів — від 45 до 75 років (53,7±1,3 року). Переважна більшість хворих (78,3%) за розповсюдженням пухлинного процесу належали до групи Т3–4.

Розподіл і характеристики хворих, які склали другу групу і в яких було проведено визначення вмісту ЦІК у сироватці крові залежно від кількості проведених курсів радіоїодтерапії, наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл і характеристика хворих на РЩЗ залежно від кількості отриманих курсів РІТ

Група хворих	Кількість курсів РІТ	Стать		Середній вік
		чоловіки	жінки	
1	0 курсів	6	7	51,1±2,9
2	1-2 курси	8	21	54,0±1,8
3	3-4 курси	15	20	54,1±1,3
4	5-6 курсів	1	15	51,2±1,9
5	7-8 курсів	4	6	49,7±1,3
6	9 і більше курсів	2	9	56,0±2,1

Контролем була група донорів відповідної вікової категорії у кількості 27 осіб.

Дослідження рівня циркулюючих імунних комплексів проводили в динаміці: перед початком приймання радіоїоду та через 6 днів, 1 і 6 міс. після РІТ. Вміст ЦІК у сироватці крові хворих на ДРЩЗ визначали методом преципітації їх поліетиленгліколем із молекулярною

масою 6000 (фірми «Serva») з наступним вимірюванням оптичної щільності досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ–46 за довжини хвилі 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 за $p < 0,05$.

Перед початком роботи були отримані інформована згода від пацієнтів і позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка АМН України».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами попередніх досліджень, проведених у нашій лабораторії, розвиток пухлинних новоутворень у щитоподібній залозі супроводжується вірогідним збільшенням вмісту циркулюючих імунних комплексів. Рівень ЦІК у хворих на тиреоїдну карциному істотно вищий за показники здорових донорів відповідного віку і, на відміну від пацієнтів із доброякісними новоутвореннями, після хірургічного лікування не повертається до норми [13].

Результати дослідження кількості ЦІК у хворих на ДРЩЗ залежно від наявності віддалених метастазів перед і в різні терміни після проведення радіоїодтерапії наведено у табл. 2.

Таблиця 2

Вплив радіоїодтерапії на рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на ДРЩЗ ($E_{450} \times 10^3$)

Контроль (донори)	Хворі на ДРЩЗ			
	перед введенням ізотопу	після приймання йоду-131		
		через 6 днів	через 1 міс.	через 6 міс.
	без віддалених метастазів			
	89,6±2,3	92,3±2,0	101,7±4,6	86,5±4,5
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$
63,4±1,6	з наявністю віддалених метастазів			
	93,1±2,6	99,4±2,9	113,4±5,1	93,2±3,8
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$
	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$	$p_2 > 0,05$

Примітка: p — вірогідність різниці між донорами та хворими, p_1 — між показниками перед і після радіоїодтерапії, p_2 — між показниками I і II групи.

Як свідчать наведені дані, вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на ДРЩЗ протягом всього періоду обстеження був вірогідно більшим, ніж у донорів.

Перед проведенням радіоїодтерапії у хворих без віддалених метастазів та з їх наявністю кількість ЦІК була вірогідно більшою за контрольне значення: в 1,4 і 1,5 разу відповідно. Порівняння вмісту ЦІК у хворих без і з наявністю легеневи́х метастазів не виявило вірогідної різниці ($p > 0,05$). Проведення радіоїодтерапії призвело до збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові хворих обох груп. Так, у пацієнтів без віддалених метастазів рівень імунних комплексів через 1 міс. після радіоїодтерапії збільшився на 15%, що мало вірогідну різницю з вихідним значенням. Через 6 міс. після РІТ вміст ЦІК у сироватці крові хворих із регіонарними метастазами зменшився до вихідного значення. Подібну динаміку змін кількості ЦІК під впливом ^{131}I виявлено і у хворих із віддаленими метастазами. Введення терапевтичної активності радіоїоду спричинило зростання вмісту ЦІК і досягло вірогідної різниці з показником перед введенням радіофармпрепарату через 1 міс. Через півроку після інкорпорації ізотопу у цій групі пацієнтів вміст імунних комплексів знизився до рівня показника перед проведенням РІТ.

Порівняльний аналіз вмісту ЦІК у хворих на РЩЗ без і з наявністю віддалених метастазів у всі терміни дослідження вірогідної різниці не виявив.

Отже, проведення радіоїодтерапії хворим на ДРЩЗ призводить до зростання у сироватці крові вмісту ЦІК. В обох групах обстежених максимальні значення показника спостерігали через 1 міс. після введення терапевтичної активності йоду-131, а через 6 міс. рівень імунних комплексів повертався до вихідних значень.

Детальний аналіз індивідуальних значень виявив значні коливання. Так, у 21% пацієнтів без віддалених метастазів та у 26% з їх наявністю рівень ЦІК у сироватці крові після введення радіоїоду майже не змінювався і перебував у межах контрольних значень. Можливо, це обумовлено тим, що за недостатньої активації компонентів комплексу імунні комплекси слабо формуються або, утворившись, відкладаються на стінках судин і, отже, не надходять у кровобіг. Навпаки, значне збільшення вмісту ЦІК після радіоїодтерапії ми виявили у 32,6% хворих першої групи та у 23,7% — другої. Крім того, у 12 (33,3%) осіб першої групи та у 15 (32,6%) — другої протягом всього періоду обстеження показники вмісту ЦІК були більші за 100 у.о. Високі значення рівня ЦІК у хворих на РЩЗ можуть свідчити про менш сприятливий прогноз захворювання, оскільки в багатьох клінічних працях встановлено асоціацію між рівнем ЦІК і стадією та прогнозом хвороби [14].

Опромінення від інкорпорованого радіоїоду — пролонговане у часі, і так само поступово, з руйнуванням тиреоїдної тканини відбувається звільнення антигенів. Отже, постійний надлишок ендогенних антигенів підтримує високий рівень імунних комплексів протягом тривалого часу після введення ізотопу. Крім того, тривала цир-

куляція ІК у крові хворих може свідчити також про функціональну недостатність системи, що відповідає за їх нейтралізацію або елімінацію.

Зазвичай хворим на РЩЗ, які мають метастази в легенях і кістках, для досягнення оптимального ефекту в процесі лікування проводиться декілька курсів радіоїодтерапії, внаслідок чого пацієнти отримують значне радіаційне навантаження. Тому наступним фрагментом роботи було вивчення вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на РЩЗ залежно від кількості отриманих курсів РІТ. Результати наведено у табл. 3.

Таблиця 3

Рівень ЦІК у сироватці крові хворих на РЩЗ залежно від кількості курсів радіоїодтерапії ($E_{450} \times 10^3$)

Контроль (донори)	Кількість отриманих курсів РІТ	Перед отриманням чергового курсу РІТ	Через 6 днів після РІТ
63,4±1,6	0 курсів (група 1)	98,4±3,9*	99,7±4,1*
	1-2 курси (група 2)	109,5±3,6**,**	113,9±3,9**,**
	3-4 курсів (група 3)	95,0±5,4*	98,1±5,2*
	5-6 курсів (група 4)	82,9±4,2**,**	87,2±3,9**,**
	7-8 курсів (група 5)	86,0±5,4**,**	87,7±3,6**,**
	9 і більше курсів (група 6)	86,3±4,0**,**	88,3±3,7**,**

Примітка: * — вірогідність відносно групи донорів; ** — вірогідність відносно показника групи 1.

Як видно із наведених даних, середньостатистичні показники вмісту ЦІК у хворих на тиреоїдний рак вірогідно вищі за такі донорів, незалежно від отриманої кількості курсів радіоїодтерапії.

Порівняння вмісту імунних комплексів у хворих на РЩЗ групи 1 (перед радіоїодтерапією) і даних пацієнтів інших 5 груп (перед черговим курсом РІТ) встановило вірогідну різницю між рівнями ЦІК у хворих груп 2, 4, 5 і 6. У хворих групи 2 рівень імунних комплексів був вірогідно вищим (109,5±3,6 проти 98,4±3,9 у.о.), а у пацієнтів груп 4, 5 і 6 — вірогідно нижчим ($p < 0,05$, табл. 3). Подібні зміни спостерігались у хворих означених груп і на 6-й день після проведення радіоїодтерапії: збільшення вмісту ЦІК у пацієнтів групи 2 (113,9±3,9 проти 99,7±4,1 у.о.) та зниження у хворих груп 4, 5 і 6 ($p < 0,05$).

Отже, за результатами проведеної роботи встановлено, що у хворих на РЩЗ, які пройшли 1–2 курси РІТ, як попередні, так і на 6-у добу після введення ізотопу спо-

стерігався найвищий рівень ЦІК. Зі збільшенням кількості курсів радіоїодтерапії (3–4 курси) утворення імунних комплексів дещо знижувалося, а у хворих, які отримали 6 і більше курсів, було вірогідно нижчим відносно показника першої групи.

Інтенсифікація утворення ІК за умов РЙТ, на наш погляд, є цілком очікуваною. Руйнування та/або збільшення проникності клітин залишкової тканини ЩЗ і метастазів після опромінення радіоїодом призводить до виходу у кровобіг різних клітинних компонентів, що мають антигенні властивості (тиреоглобулін, мікросомальні фракції тощо) і стимулюють антитілоутворення. Концентрація антигену залежить від об'єму тиреоїдної тканини і, можливо, чутливості її до йоду-131. З огляду на сказане високий рівень утворення імунних комплексів у

2. *Радиоiodтерапия рака щитовидной железы* / П.И. Гарбузов, П.Я. Дроздовский, А.А. Родичев [и др.] // *Практическая онкология*. — 2007. — Т.8, № 1. — С. 42–45.
3. *Яковлева И.Н.* Заболевания щитовидной железы у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС (эпидемиология, патогенез, обоснование тактики лечения, профилактика) / И.Н.Яковлева // *Международный эндокринологический журнал*. — 2008. — № 6(18). — С. 90–105.
4. *Biological dosimetry in patients treated with iodine 131 for differentiated thyroid carcinoma* / R. M'Kacher, J.D. Legal, M. Schlumberger [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1996. — N 37. — P. 1860–1864.
5. *Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatments with iodine-131* / R. M'Kacher, M. Schlumberger, J.D. Legal [et al.] // *J. Nucl. Med.* — 1998. — N 39(5). — P. 825–929.
6. *Cancer risk in thyroid cancer patients*. / R. Hall, J. F. Helm, G.

РЕЗЮМЕ

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных дифференцированным раком щитовидной железы в процессе радиойодтерапии**Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева**

В работе представлены результаты сравнительного анализа содержания циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке больных дифференцированным раком щитовидной железы в зависимости от наличия отдаленных метастазов и количества курсов йода-131. Обследованы две группы больных: I группа — 82 пациента с регионарными и отдаленными метастазами, II группа — 114 больных, которые получили от 1 до 14 курсов йода-131. Возраст больных — от 38 до 75 лет. Контрольная группа состояла из 27 доноров соответствующего возраста. Определение содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) проводили накануне введения радиоiodа и через 6 дней, 1 и 6 мес. после радиойодтерапии. Показано, что введение лечебной дозы йода-131 (от 4130 до 4730 МБк) приводит к достоверному увеличению содержания ЦИК. Максимальный уровень ЦИК определяется через 1 мес. после введения йода-131. Не выявлено особенностей влияния радиоiodа на количество ЦИК в зависимости от наличия отдаленных метастазов. Показано также, что с увеличением кумулятивной активности йода-131, полученной больными на протяжении нескольких курсов радиойодтерапии, образование ЦИК достоверно снижается.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, йод-131, радиойодтерапия, циркулирующие иммунные комплексы, кумулятивная активность.

SUMMARY

Circulating immune complex content in patients with differentiated thyroid cancer in the course of radioiodine therapy**N. Stepara, G. Zamotayeva**

The authors present the results of a comparative analysis of circulating immune complex content in the serum of patients with differentiated thyroid cancer depending on the presence of distant metastases and the number of courses of iodine-131 therapy. According to the aims of the study, two patient groups have been followed up: group 1 that comprised 82 patients with regional and distant metastases, and group 2 with 114 patients having received from 1 to 14 courses of iodine-131 therapy. Patients' age was within the range from 38 to 75 years. The control group consisted of 27 donors of similar age. Circulating immune complex content was assessed at the eve of radioiodine administration and in six days, one and six months after radioiodine therapy. It has been shown that administration of therapeutic doses of iodine-131 (4130-4730 MBq) to thyroid cancer patients led to a reliable increase in immune complex content. A maximal level of immune complexes was reported in one month after iodine-131 administration. No peculiarities of radioiodine effect on the number of circulating immune complexes depending on the presence of distant metastases have been revealed. It has also been shown that an increase in cumulative activity of iodine-131 received by the patients during several courses of radioiodine therapy led to a reliable decrease in immune complex formation.

Key words: differentiated thyroid cancer, iodine-131, radioiodine therapy, circulating immune complexes, cumulative activity.

Дата надходження до редакції 03.05.2010 р.