

Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва

РІВЕНЬ КОМПЛЕКСІВ АНТИГЕН-АНТИТІЛО У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У РАННІЙ ТЕРМІН ПІСЛЯ РАДІОЙОДОТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

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

ВСТУП

Великі дози радіоїоду, багаторазові курси лікування та особливості розподілення радіоактивного йоду в організмі хворих на рак щитоподібної залози (РЩЗ), зокрема, за наявності дифузних метастазів у легенях, суттєво збільшують променеве навантаження на периферичну кров і кровотворні тканини кісткового мозку та лімфоїдних органів. Застосування нових біологічних методів дозиметрії спростувало думку про незначний вплив на організм йоду-131, який застосовується у лікуванні РЩЗ через його високу органотропність. Результатами наукових досліджень доведено, що після введення радіоїоду в терапевтичній дозі середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку та периферичної крові складають від 0,32 Гр до 0,54 Гр, а у лікуванні хворих із віддаленими метастазами, коли проводиться 10 і більше курсів радіоїодотерапії, доза опромінення клітин крові може досягти 3-3,5 Гр. Слід зазначити, що дія йоду-131 на організм припиняється лише через 1,5-2 міс. після інкорпорації, а елімінація радіоїоду нирками у хворих, які перебувають у стані гіпотиреозу, значно знижується, а отже, збільшується доза опромінення організму. Тобто, такі хворі отримують досить високе променеве навантаження [1, 2]. У літературі є дані, згідно з якими у хворих, пролікованих йодом-131 з приводу РЩЗ, збільшувалася частота виникнення пухлин інших органів (слинних, надниркових залоз, нирок, сечового міхура, шлунка, статевих органів) і розвитку лейкозів. За літературними даними, введення високої кумулятивної активності йоду-131 хворим із метастазами у кістковій тканині спричиняло гальмування медулярного кровотворення [3-6].

Останніми роками у науково-медичній літературі з'являється дедалі більше публікацій, присвячених вивченню проблеми новоутворень у щитоподібній залозі. Разом із тим, слід зазначити, що імунні аспекти цього захворювання роз-

глядаються у поодиноких наукових працях, а дані про вплив радіоїодотерапії (РІТ) на стан імунної системи практично відсутні.

Відомо, що імунна система посідає провідне місце серед систем організму, чутливих до іонізуючого опромінення. Вплив навіть малих доз радіації супроводжується розвитком низки змін в імунній системі на клітинному та субклітинному рівнях, а дефекти, що сформувалися, лежать в основі патогенезу багатьох захворювань. Так, у лімфоцитах крові хворих, які пройшли лікування радіоактивним йодом, виявлено різноманітні хромосомні пошкодження, що зберігаються роками [7-9]. Навіть низькі дози радіоїоду, що використовуються для діагностичної сцинтиграфії, суттєво збільшують кількість хромосомних аберацій. Істотні порушення у структурі ДНК, зміни генної експресії та транскрипції впливають на клітинні сигнальні шляхи, що, ймовірно, може призводити до функціональної неповноцінності клітин імунної системи та інтерфазної загибелі (апоптозу) частини радіочутливих субпопуляцій лімфоцитів [10].

Одним із важливих показників, що характеризують стан гуморальної імунної відповіді організму, є рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК). Імунні комплекси (ІК) утворюються шляхом безпосереднього з'єднання 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 та можуть відкладатися у різних органах і судинах, де здатні ініціювати запальні процеси [11, 12]. Отже, імунні комплекси є патогенним чинником розвитку запальних та аутоімунних процесів, судинних уражень.

Загально відомо, що результат опромінення периферичної крові та лімфоїдних органів залежить не лише від введеної дози радіофармапрепарату, але і від інших чинників, серед яких

один із найважливіших – вік хворих. З огляду на це мета даної роботи полягала у визначенні вмісту ЦІК у сироватці крові хворих на диференційований РЩЗ (ДРЩЗ) у ранні терміни після проведення радіойодтерапії з урахуванням віку пацієнтів.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 86 хворих на ДРЩЗ, яких розподілили на три вікові групи: діти та підлітки, молоді дорослі та пацієнти старшого віку. Терапію йодом-131 молодих дорослих та дітей і підлітків проводили у відділенні клінічної радіології ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", пацієнтів старшої вікової групи – у відділенні радіонуклідної терапії та лікування радіофармпрепаратами ДУ "Національний інститут раку МОЗ України".

Група дітей і підлітків віком від 13 до 18 років (середній вік $16,0 \pm 0,3$ року) нараховувала 25 осіб (22 пацієнти жіночої статі, 3 – чоловічої). У 12,0% випадків було виявлено віддалені метастази, у решті 88,0% випадків метастатичного ураження не було або мали місце регіонарні метастази. Один курс РЙТ пройшли 17 хворих, що склало 68,0% випадків, 8 пацієнтів (32,0%) отримали від 2 до 7 курсів йоду-131, активність якого становила від 2180 кБк до 4436 кБк.

До групи молодих дорослих включено 31 пацієнта (26 жінок і 5 чоловіків), вік яких становив від 19 до 40 років (у середньому $28,4 \pm 1,02$ року). Метастатичне ураження легень виявлено у 12,9% випадків, у решти пацієнтів (87,1%) віддалених метастазів не було. Один курс РЙТ отримали 22 пацієнти (71,0%), а 9 (29,0%) хворих пройшли від 2 до 7 курсів РЙТ з активністю радіойоду від 3205 кБк до 5000 кБк.

Старша вікова група нараховувала 30 хворих (26 жінок і 4 чоловіки) віком від 41 до 70 років (у середньому $53,8 \pm 1,4$ року). У 20% випадків виявлено метастатичне ураження легень. Один курс РЙТ пройшли 20 пацієнтів (66,7%), решта 10 хворих отримали від 2 до 5 курсів РЙТ. Активність радіойоду в цій групі хворих була у межах від 3706 кБк до 4932 кБк.

Як контрольну обстежено групу донорів відповідного віку.

Дослідження рівня ЦІК у сироватці крові проводили напередодні та через 6 днів після приймання радіойоду методом преципітації їх поліетиленгліколем із молекулярною масою 6000 (Serva) з наступним вимірюванням оптичної

щільності досліджуваних зразків на спектрофотометрі СФ-46 із довжиною хвилі 450 нм [13]. Результати наводили в умовних одиницях ($E_{450} \times 10^3$).

Статистичну обробку даних проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною за $p < 0,05$.

Перед початком роботи було отримано інформовану згоду від пацієнтів і позитивне рішення комісії з медичної етики ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України".

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення вмісту ЦІК у крові хворих різного віку у ранній термін (на 6-у добу) після проведення радіойодтерапії наведено у таблиці.

Як бачимо, рівень ЦІК у контрольних групах (донори) пацієнтів різного віку: дітей і підлітків (I група), молодих дорослих (II група) та пацієнтів старшого віку (III група) практично не різнився. Напередодні проведення радіойодтерапії в усіх вікових групах хворих на ДРЩЗ кількість ЦІК була вірогідно більшою за контрольний показник. Рівень ЦІК у групі молодих дорослих був дещо меншим від показника I та III груп (на 14,4% і 11,5% відповідно), але ця різниця не була вірогідною.

На 6-у добу після проведення РЙТ у вікових групах хворих на ДРЩЗ визначено різний ступінь зростання рівня ЦІК. Так, у групі дітей і підлітків і хворих старшого віку у цей термін дослідження не спостерігалось значних змін досліджуваного показника: кількість ЦІК збільшилася лише на 4,5% і 7,9% відповідно. Навпаки, у II групі обстежених (вік від 19 до 40 років) вміст ЦІК зріс майже на 40%, що було вірогідно більше за вихідні значення.

Отже, за результатами проведеного дослідження встановлено, що у ранній термін (на 6-у добу) після введення радіойоду вірогідне збільшення вмісту ЦІК відбувається лише у хворих молодого віку.

Збільшення утворення ЦІК після РЙТ, на наш погляд, є цілком очікуваним. Руйнування та/або збільшення проникності клітин залишкової тканини щитоподібної залози та метастазів після опромінення радіойодом призводить до виходу у кровобіг різних клітинних компонентів, що мають антигенні властивості (тиреоглобулін,

Рівень циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові хворих на диференційований рак щитоподібної залози у ранній термін після радіоїодотерапії ($E_{450} \times 10^3$) залежно від віку пацієнтів

| Контроль (донори) | Перед початком радіоїодотерапії | На 6-у добу після радіоїодотерапії |
|--------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| Діти та підлітки (до 18 років) | | |
| 60,5±3,4 | 99,2±5,6 | 103,7±5,6 |
| | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |
| | | $p_1 > 0,05$ |
| Молоді хворі (19-40 років) | | |
| 62,9±3,3 | 86,7±4,4 | 121,3±5,2 |
| | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |
| | | $p_1 < 0,05$ |
| $p_2 > 0,05$ | $p_2 > 0,05$ | $p_2 < 0,05$ |
| Пацієнти старшого віку (41-70 років) | | |
| 63,4±1,6 | 96,7±2,7 | 104,3±2,6 |
| | $p < 0,05$ | $p < 0,05$ |
| | | $p_1 > 0,05$ |
| $p_2 > 0,05$ | $p_2 > 0,05$ | $p_2 > 0,05$ |
| $p_3 > 0,05$ | $p_3 > 0,05$ | $p_3 < 0,05$ |

Примітка: p – вірогідність різниці з контрольною групою; p_1 – вірогідність різниці з показником напередодні радіоїодотерапії; p_2 – вірогідність різниці з групою дітей і підлітків; p_3 – вірогідність різниці з показником у групі молодих хворих.

мікросомальні фракції тощо) і стимулюють утворення антитіл. Опромінення від інкорпорованого радіоїоду є пролонгованим, і так само поступово, з руйнуванням тиреоїдної тканини відбувається звільнення антигенів, концентрація яких залежить від об'єму тиреоїдної тканини та, можливо, чутливості її до йоду-131. За нашими даними, отриманими раніше, у хворих старшого віку введення лікувальних активностей йоду-131 призводить до зростання вмісту ЦІК у сироватці крові з піком через один місяць після РІТ [14]. Виходячи з цього, слід визнати актуальним проведення досліджень рівня ЦІК у крові хворих на РЩЗ різних вікових груп в динаміці з метою визначення можливих вікових особливостей утворення ЦІК у процесі радіоїодотерапії та ступеня і тривалості порушень досліджуваного показника.

ВИСНОВКИ

1. В усіх вікових групах хворих на ДРЩЗ напередодні проведення радіоїодотерапії кількість циркулюючих імунних комплексів у крові є вірогідно більшою за контрольний показник.

2. Вірогідної різниці у рівнях ЦІК між групами обстежених (діти і підлітки, молоді дорослі

та пацієнти старшого віку) напередодні проведення радіоїодотерапії не виявлено.

3. У ранній термін після введення лікувальних активностей радіоїоду вірогідне збільшення кількості ЦІК у крові виявлено лише у молодих дорослих (від 19 до 40 років).

4. З метою визначення можливих вікових особливостей утворення ЦІК у процесі радіоїодотерапії хворих на ДРЩЗ різного віку є доцільним проведення подальших досліджень у динаміці.

ЛІТЕРАТУРА

1. *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. – №37. – P. 1860-1864.
2. *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. – №39(5). – P. 825-929.
3. *Cancer risk in thyroid cancer patients.* / P. Hall, L.E. Holm, G. Lundell [et al.] // Br. J. Cancer. – 1991. – Vol. 64. – P. 159-163.
4. *Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma* / M.E. Dottorini, G. Lomuscio, L. Mazzucchelli [et al.] // J. Nucl. Med. – 1995. – Vol. 36. – P. 21-27.

5. *Leukemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer* / F. De Vathaire, M. Schlumberger, P. Hall [et al.] // *Brit. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 75. – P. 734-739.
6. Ярилин А.А. Действие ионизирующей радиации на лимфоциты (повреждающий и активирующий эффекты) / А.А. Ярилин // *Иммунология.* – 1988. – № 5. – С. 5-11.
7. *Cytogenetic damage after 131-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test* / S. Gutierrez, E. Carbonell, P. Galofre [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 26, №12. – P. 1589-1596.
8. *Possible transient adaptive response to mitomycin C in peripheral lymphocytes from thyroid cancer patients after iodine-131 therapy.* / G.O. Monteiro, N.G. Oliveira, A.S. Rodrigues [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2002. – Vol.102, №6. – P. 556-561.
9. *Formation of micronuclei and of clastogenic factor(s) in patients receiving therapeutic doses of iodine-131* / M. Ballardini, F. Gemignani, L. Bodei [et al.] // *Mutat. Res.* – 2002. – Vol. 514, №1-2. – P. 77-85.
10. *Dainiak N. Hematologic consequences of exposure to ionizing radiation* / N. Dainiak // *Experimental Hematology.* – 2002. – Vol. 30, №6. – P. 513-528.
11. Ройт А. Иммунология / Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. – Москва: Мир, 2000. – 581 с.
12. *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, №2. – P. 69-78.
13. *Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glycol precipitation* / V. Haskova, J. Koslik, I. Riha [et al.] // *Immunitasforsch.* – 1978. – Bd.154, №4. – P. 399-406.
14. *Замотаєва Г. Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози в процесі лікування радіоїодом* / Г. Замотаєва, Н. Степура // *Ендокринологія.* – 2009. – Т. 2, №2. – С. 188-193.

РЕЗЮМЕ

Уровень комплексов антиген-антитело у больных раком щитовидной железы в ранний срок после радиойодтерапии в зависимости от возраста

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева

Возраст является одним из важных факторов, модифицирующих эффект облучения на организм. В работе приведены данные изучения содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) у 86 больных с тиреоидной карциномой в ранний срок после радиойодтерапии. Больных разделили на три группы: дети и подростки в возрасте от 13 до 18 лет, молодые взрослые от 19 до 40 лет и старшая возрастная группа – от 41 до 70 лет. В качестве контроля обследованы доноры соответствующего возраста. Определение уровня ЦИК проводили до и через 6 дней после приема радиойода. Установлено, что накануне проведения радиойодтерапии во всех возрастных группах количество ЦИК было достоверно больше контрольных значений и практически не различалось между группами. В ранний срок после введения йода-131 достоверное увеличение уровня ЦИК выявлено только у больных в возрасте от 21 до 40 лет. Представляется целесообразным исследование образования ЦИК у больных разного возраста в динамике после введения радиойода с целью определения возможных возрастных различий.

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

SUMMARY

The level of antigen-antibody complexes in thyroid cancer patients in different age groups early after radioiodine therapy

N. Stepara, G. Zamotayeva

The age is one of the important factors that modifies the effect of radiation exposure on the organism. In this connection, a study of the immune system of thyroid cancer patients of different age after radioiodine therapy – and, in particular, determination of the levels of circulating immune complexes – are of a scientific interest. The authors present data on the content of antigen-antibody complexes in 86 patients with thyroid carcinoma early after radioiodine therapy. Patients were divided into three groups: children and adolescents aged 13 to 18 years (average: 16,0±0,3); young adults aged 19 to 40 years (average: 28,4±1,02); and the oldest age group from 41 to 70 years (average: 53,8±1,4). Age-matched donors served as controls. Levels of circulating immune complexes were measured before and 6 days after receiving radioiodine. It has been established that on the eve of radioiodine therapy, in all age groups of patients the number of immune complexes was significantly higher compared to control values and almost did not differ between the groups under study. It has been shown that in short terms after iodine-131 administration, significantly increased levels of circulating immune complexes were noted only in patients aged 21 to 40 years. It would be appropriate to study the dynamics of immune complexes formation in patients of different age after radioiodine administration in order to determine possible age-related differences.

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

Дата надходження до редакції 25.06.2013 р.