

Вміст циркулюючих імунних комплексів у хворих на рак щитоподібної залози після лікування радіоактивним йодом і рекомбінантним людським тиреотропіном

Н.М. Степура,
Г.А. Замотаєва,
С.В. Гулеватий,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Актуальність. Використання рекомбінантного людського тиреотропіну перед проведенням поопераційної радіоїодної абляції у хворих на диференційований рак щитоподібної залози (РЩЗ) дозволяє запобігти небажаним ефектам гіпотиреозу та знизити радіотоксичність. **Метою** роботи було порівняння дії йоду-131 на імунну систему хворих на РЩЗ залежно від підходу до лікування радіоактивним йодом: із використанням людського рекомбінантного тиреотропіну і на тлі відміни тиреоїдних гормонів. **Матеріали та методи.** Проведено визначення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) після радіоїодотерапії у двох групах хворих: у стані евтиреозу з використанням людського рекомбінантного тиреотропіну (29 хворих, група А) та в стані гіпотиреозу після відміни левотироксину (35 пацієнтів, група В). Вимірювання рівня ЦІК проводили напередодні, через 6 днів, 1 і 6 місяців після введення радіоїоду. **Результати.** Після проведення радіоїодотерапії з використанням людського рекомбінантного тиреотропіну не виявлено вірогідних змін рівня ЦІК протягом усього періоду обстеження, тоді як у пацієнтів групи В вміст ЦІК значно збільшувався з максимальним рівнем через один місяць після введення радіоїоду. **Висновок.** Використання людського рекомбінантного тиреотропіну в терапії радіоактивним йодом знижує негативну дію йоду-131 на імунологічні параметри хворих на рак щитоподібної залози.

Ключові слова: рак щитоподібної залози, радіоїодотерапія, йод-131, циркулюючі імунні комплекси, людський рекомбінантний тиреотропін, гіпотиреоз.

Проблема онкологічної патології щитоподібної залози (ЩЗ) є однією з актуальних у сучасній ендокринології. Рак ЩЗ (РЩЗ) — най-

* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

© Н.М. Степура, Г.А. Замотаєва, С.В. Гулеватий, М.Д. Тронько

частіший вид злоякісних новоутворень органів ендокринної системи, що становить 90% від усіх випадків [1, 2]. Основними способами лікування РЩЗ є хірургічне видалення органа та радіоїодотерапія, яка зазвичай проводиться радіоактивним йодом-131, що селективно накопичу-

Оригінальні дослідження

ється тиреоцитами, піддаючи їх деструкції [3, 4]. Метою радіоїодотерапії є абляція залишкової або атопічної тиреоїдної тканини, а також лікування віддалених метастазів.

Захоплення радіоактивного йоду відбувається лише за наявності достатнього рівня в крові тиреотропного гормону (ТТГ), оптимальний вміст якого в плазмі крові перед початком лікування має дорівнювати близько 30 мОд/л. Досягти такого стану у хворих можна двома способами — ендогенним та екзогенним. У клінічній практиці здебільшого застосовується ендогенний спосіб, який передбачає відміну приймання L-тироксину протягом декількох тижнів. Натомість за таких умов у деяких хворих (надто в молодих пацієнтів) відміна замісної гормонотерапії може призводити до появи виражених симптомів гіпотиреозу (слабкість, сонливість, депресія, відчуття «морозності», набряки), а інколи — активувати ріст пухлини та рецидив захворювання (через стимуляцію ТТГ залишків тиреоїдної тканини). Другий спосіб — екзогенний, і сьогодні в пацієнтів із пухлинами ЩЗ він реалізується за допомогою синтетичного рекомбінантного тиреотропного гормону людини. Як правило, його призначають перед курсом радіоїодотерапії з метою підвищення ефективності останньої. Використання людського рекомбінантного тиреотропіну дозволяє пацієнтам продовжувати терапію L-тироксинам до самого початку радіоїодотерапії та позбавляє їх розвитку симптоматики гіпотиреозу. Крім цього, застосування людського рекомбінантного тиреотропіну підвищує ефективність захоплення йоду та зменшує стимуляцію клітин фолікулярного епітелію ендогенним ТТГ. Усе це знижує ймовірність прогресування процесу та розвитку метастазів. Також важливим аргументом застосування людського рекомбінантного тиреотропіну є те, що такий захід дозволяє знизити дозу опромінення радіоїодом і, відповідно, негативний вплив променевої терапії на організм [5, 6].

Одним із показників, що характеризує 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 вміст ЦІК на фізіологічному рівні. За умов надмірного утворення ІК зберігаються

в циркуляції впродовж тривалого часу та можуть відкладатися в різних органах і судинах, де здатні ініціювати запальні процеси [7, 8]. Отже, ЦІК є патогенним чинником розвитку запальних й автоімунних процесів, судинних уражень.

Раніше нами було показано, що проведення радіоїодотерапії хворим на тиреоїдний рак у стані гіпотиреозу призводить до значних і тривалих порушень імуногенезу. Зокрема, за таких умов спостерігається вірогідне підвищення рівня ЦІК із максимумом через один місяць після введення радіоїоду [9].

Метою даної роботи було визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у хворих на РЩЗ у процесі лікування радіоактивним йодом на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну.

Матеріали та методи

Радіоїодотерапію хворі на РЩЗ проходили в блоці для лікування радіофармацевтичними препаратами у відкритому вигляді ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Обстежено дві групи хворих: перша група — пацієнти, які отримували радіоїод на тлі застосування **людського рекомбінантного тиреотропіну**, друга група — хворі, яким радіоїодотерапію проводили в стані гіпотиреозу. До першої групи увійшли 29 хворих — 20 жінок і 9 чоловіків віком від 14 до 66 років (середнє значення — $37,1 \pm 1,9$ року). Середня кількість отриманих курсів радіоїодотерапії становила $1,14 \pm 0,08$, а середня активність йоду-131 — $4006,7 \pm 183,9$ МБк. Другу групу становили 35 хворих — 24 жінки та 8 чоловіків віком від 15 до 58 років (середнє значення — $34,6 \pm 1,3$ року). Середня кількість отриманих курсів радіоїодотерапії становила $1,12 \pm 0,06$, а середня активність йоду-131 — $3880,2 \pm 70,5$ МБк. Усі обстежені не мали віддалених метастазів.

Контролем була група донорів відповідного вікового та статевого складу — 23 особи.

Визначення рівня ЦІК проводили напередодні проведення радіоїодотерапії та на 6-у добу, через 1 і 6 місяців. Вміст ЦІК у сироватці крові хворих на РЩЗ визначали 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 [10]. Вміст ЦІК 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 було отримано інформовану згоду від пацієнтів і позитивне рішення Комісії з медичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та їх обговорення

Результати визначення кількості ЦІК у хворих на РЩЗ, яким радіойодотерапію проводили в стані гіпотиреозу та на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, наведено в таблиці.

Із наведених даних видно, що напередодні проведення радіойодотерапії в обох обстежених групах хворих кількість ЦІК була вірогідно більшою за таку в контролі. Між досліджуваними групами пацієнтів вірогідної різниці у вмісті ЦІК не встановлено.

На 6-у добу після введення терапевтичних активностей радіойоду в усіх обстежених рівень ЦІК збільшувався. У пацієнтів, яким радіойодотерапію проводили на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, кількість ЦІК зросла на 11,0%, тоді як у хворих, яким вве-

Таблиця. Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на РЩЗ на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну в процесі радіойодотерапії ($E_{450} \times 10^3$)

Контроль (донори)	Перед введенням йоду-131	Після введення йоду-131		
		через 6 днів	через 1 міс.	через 6 міс.
63,7±2,2	I група			
	90,7±5,3	100,7±6,3	62,5±6,5	72,0±6,4
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
		$p_1 > 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$
		$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	
88,6±3,8	II група			
	88,6±3,8	114,7±4,1	131,7±6,5	82,1±6,6
	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
		$p_1 < 0,05$	$p_1 < 0,05$	$p_1 > 0,05$
		$p_2 < 0,05$	$p_2 < 0,05$	
	$p_3 > 0,05$	$p_3 > 0,05$	$p_3 < 0,05$	$p_3 > 0,05$

Примітка: p — відносно показника донорів; p_1 — відносно вихідного показника; p_2 — відносно показника через 6 днів після РЙТ; p_3 — між показниками хворих I і II груп.

дення радіойоду проводили в стані гіпотиреозу, даний показник збільшився на 30,0% і набув вірогідної різниці з вихідним значенням ($p < 0,05$). У хворих другої групи вміст ЦІК продовжував зростати та досягнув максимального значення через 1 місяць після проведення радіойодотерапії. У групі хворих на тиреоїдний рак, які напередодні проведення радіойодотерапії отримували людський рекомбінантний тиреотропін, вміст ЦІК у цей період обстеження був вірогідно меншим від показника як шостого дня після радіойодотерапії, так і показника перед проведенням радіойодотерапії.

Через 6 місяців у пацієнтів, радіойодотерапію яким проводили на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну, вміст ЦІК був вірогідно меншим від вихідного значення і не мав вірогідної різниці з контролем. У хворих, яким введення йоду-131 проводили в стані гіпотиреозу, рівень ЦІК у цей період обстеження знижувався та досягав вихідного, але все ще залишається вірогідно більшим за контрольний.

Отже, у результаті проведеної роботи виявлено особливості змін кількості ЦІК у хворих на РЩЗ за різних умов проведення радіойодотерапії: на тлі гіпотиреозу та після застосування людського рекомбінантного тиреотропіну. Введення терапевтичних активностей йоду-131 хворим на тиреоїдний рак у стані гіпотиреозу призводило до збільшення кількості ЦІК протягом усього періоду обстеження з максимумом їх утворення через місяць після РЙТ. Навпаки, за умов застосування людського рекомбінантного тиреотропіну спостерігалася інша динаміка утворення ЦІК. Так, попри незначне підвищення кількості ЦІК на 6-у добу після радіойодотерапії, їх вміст через 1 і 6 місяців був вірогідно меншим від вихідного показника та практично відповідав показнику контролю. Отже, застосування людського рекомбінантного тиреотропіну перед проведенням РЙТ не призводить до збільшення вмісту ЦІК у сироватці крові хворих на РЩЗ.

Висновки

1. У хворих на рак щитоподібної залози після проведення радіойодотерапії в стані гіпотиреозу рівень імунних комплексів збільшувався протягом усього періоду обстеження та досягав максимуму через один місяць після введення ізотопу.

Оригінальні дослідження

2. Після введення терапевтичних активностей радіоїоду на тлі застосування людського рекомбінантного тиреотропіну не виявлено зростання вмісту комплексів антиген-антитіло. Кількість ЦИК у цій групі хворих була на рівні контрольних значень.

Список використаної літератури

- Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, Cherpurniy M, Demidchik Y, Gavrilin Y, et al. Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident. *Radiat Res.* 2006 Jan;165(1):1-8.
- Рибаків СЙ, Тарашенко ЮМ, Янчий ІР. Географія раку щитоподібної залози в Україні. *Ендокринологія (Матеріали VII з'їзду ендокринологів України).* 2007;12:242. (Rybakov SYu, Tarashchenko YuM, Yanchyy IR. Geography of thyroid cancer in Ukraine. *Endokrynolohiya (Materialy VII z'yizdu endokrynolohiv Ukrayiny).* 2007;12:242).
- Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine lobar ablation as an alternative to completion thyroidectomy in patients with differentiated thyroid cancer. *Nucl Med Commun.* 2003 Feb;24(2):203-8.
- Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009 Dec;19(12):1381-91.
- Ванушко ВЭ, Фадеев ВВ, Румянцев П. Принципы гормональной терапии после хирургического лечения новообразований щитовидной железы. *Опухоли головы и шеи.* 2012;4:26-9. (Vanushko VE, Fadeyev VV, Rumyantseva PO. Principles of hormone therapy after surgical treatment of thyroid neoplasms. *Oupukholi golovy i shei.* 2012;4: 26-9).
- Люстер М. Сучасні погляди на використання рекомбінантного людського ТТГ у веденні хворих на рак щитоподібної залози. *Acta Oncologica.* 2006;45:1018-30. (Lyuster M. Modern views on the use of recombinant human TTG in the management of patients with thyroid cancer. *Acta Oncologica.* 2006;45:1018-30).
- Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. *Иммунология.* 2000;581. (Roit A, Brostoff J, Mail D. *Immunology.* 2000;581).
- Daniel V, Susal C, Weimer R, Zimmermann R, Huth-Kuhne A, Opelz G. Association of immune complexes and plasma viral load with CD4⁺ cell depletion, CD8⁺DR⁺ and CD16⁺ cell count in HIV⁺ hemophilia patients. Implication for the immunopathogenesis of HIV-induced CD4⁺ lymphocyte depletion. *Immunol Lett.* 2001;76(2):69-78.
- Степура НМ, Замотаева ГА. Рівень циркулюючих імунних комплексів у хворих на диференційований рак щитоподібної залози в процесі радіоїодотерапії. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* 2010;31(2):14-18. (Stepura NM, Zamotayeva HA. Level of circulating immune complexes in patients with differentiated thyroid cancer in the process of radioiodine therapy. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurgiya.* 2010;31(2):14-8).
- Haskova V, Koslik J, Riha I. Simple method of circulating immune complex detection in human sera by polyethylene glucol precipitation. *Immunitasforsoh.* 1978;154(4):399-406.

(Надійшла до редакції 14.05.2018 р.)

Содержание циркулирующих иммунных комплексов у больных раком щитовидной железы после лечения радиоактивным йодом и человеческим рекомбинантным тиреотропином

Н.Н. Степура, Г.А. Замотаева, С.В. Гулеватый, Н.Д. Тронько
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. Актуальность. Использование рекомбинантного человеческого тиреотропина до проведения послеоперационной радиоидной абляции у больных дифференцированным раком щитовидной железы позволяет предотвратить нежелательные эффекты гипоти-

реоза и снизить радиотоксичность. **Целью** работы было сравнение действия йода-131 на иммунную систему больных раком щитовидной железы при различных подходах в лечении радиоактивным йодом: с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина и на фоне отмены тиреоидных гормонов. **Материалы и методы.** Проведено определение количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) после радиоидтерапии в двух группах больных: в состоянии эутиреоза с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина (29 больных, группа А) и в состоянии гипотиреоза после отмены приема левотироксина (35 пациентов, группа В). Измерение уровня ЦИК проводили накануне, через 6 дней, 1 и 6 месяцев после введения радиоидта. **Результаты.** После проведения радиоидтерапии с использованием рекомбинантного человеческого тиреотропина не выявлено достоверного изменения уровня ЦИК на протяжении всего периода обследования, в то время как у пациентов группы В содержание ЦИК значительно увеличивалось с максимальным уровнем через один месяц после введения радиоидта. **Вывод.** Использование рекомбинантного человеческого тиреотропина в радиоидтерапии снижает негативное действие йода-131 на иммунологические параметры больных раком щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, радиоидтерапия, йод-131, циркулирующие иммунные комплексы, рекомбинантный человеческий тиреотропин, гипотиреоз.

Contents of circulating immune complexes in patients with thyroid cancer after treatment with radioactive iodine and recombinant human thyrotropin

N.N. Stepura, G.A. Zamotayeva, S.V. Gulevatyi, N.D. Tronko
State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The use of recombinant human thyrotropin before postoperative radioiodine ablation in patients with differentiated thyroid cancer allows to prevent undesirable effects of hypothyroidism and reduce radio-toxicity. **The aim** of the work was to compare the immunogenic action of 131-I in patients with thyroid cancer at various approaches to treatment with radioactive iodine: with the use of recombinant human thyrotropin and with the abolition of thyroid hormones. **Materials and methods.** The levels of circulating immune complexes (CIC) were measured after radioiodine therapy in 29 euthyroid patients submitted to recombinant human thyrotropin therapy (group A) and 35 hypothyroid patients with levothyroxine withdrawal (group B). CIC analysis was carried out the day before, in 6 days, 1 and 6 months after radioiodine administration in both groups. **Results.** Significant changes in CIC were not detected throughout the follow-up period when Thyrogen was used in radioiodine therapy while CIC content was significantly increased with a maximum level in one month after radioiodine administration in group B. **Conclusion.** The use of recombinant human thyrotropin for radioiodine therapy reduces the negative effect of 131-I on the immunological parameters of thyroid cancer patients. **Keywords:** thyroid cancer, radioiodine therapy, circulating immune complexes, iodine-131, recombinant human thyrotropin, hypothyroidism.