

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Разрешено Минздравом Республики Беларусь для
практического использования

Первый заместитель министра здравоохранения,
председатель комиссии по способам профилактики,
диагностики, лечения и организационным формам
работы МЗ РБ

 В.М. Ореховский

28 января 2000 г.

Регистрационный номер № 134–9911

ИММУНОТЕРАПИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, В ПОСТОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ НА ФОНЕ РАДИОЙОДТЕРАПИИ И СУПРЕССИВНЫХ ДОЗ L-ТИРОКСИНА

(инструкция по применению)

Учреждение-разработчик: Научно-исследовательский
клинический институт радиационной медицины и эндокринологии

Авторы: канд. биол. наук Т.В. Воронцова, канд. мед наук
Е.Н. Шаврова, Э.А. Кучинская, Ю.М. Ивашкевич

Установлено, что хроническое воздействие на организм малых доз радиации приводит к перенапряжению эффекторных и регуляторных механизмов иммунной системы, снижению ее адаптационной потенции, дисбалансу функции Т-хелперов первого и второго типов с преобладанием активности последних. Установлено также, что изменения в иммунной системе зависят от поглощенной дозы йода-131 и уровня накопления радиоцезия в организме. При дозах йода-131 свыше 20 сГр развивается депрессия Т-звена, происходит угнетение факторов неспецифической резистентности на фоне стимуляции В-системы и увеличение синтеза аутоантител. Аналогичные изменения в состоянии иммунной системы выявляются при увеличении дозы инкорпорированного радиоцезия. Зарегистрировано снижение уровня активных Т-лимфоцитов, теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, концентрации IgG и IgA у детей, постоянно проживающих на контролируемых территориях. При этом у детей часто наблюдаются вирусные и бактериальные инфекции, хронические воспалительные заболевания и (или) аллерго-аутоиммунные процессы, эндокринная патология.

Серьезным последствием чернобыльской аварии явился резкий рост заболеваемости населения раком щитовидной железы. Это коснулось прежде всего детей, у которых иммунная система еще не совершенна.

Детский спонтанный рак щитовидной железы встречается очень редко (один случай на 2,3 млн детей в год). Вместе с тем у детей имеется высокая чувствительность к канцерогенному действию ионизирующего облучения. Это подтверждено многими исследованиями. Клинические наблюдения зарубежных авторов показали, что у взрослых людей, которым в детском возрасте применялось наружное рентгеновское облучение тимусных, аденоидных и тонзиллярных патологических очагов, угревой сыпи лица и шеи, через 15–20 лет возникает рак щитовидной железы.

В Беларуси радиационно-индуцированный рак щитовидной железы появился впервые в 1990 г. у детей через 4 года после чернобыльской аварии и до сих пор ежегодно обнаруживается во всех областях республики, но с неодинаковой частотой. Биологический эффект трансформации тиреоидного эпителия в злокачественные клетки возникает преимущественно в результате канцерогенного действия радиоактивного йода, попавшего в организм с пищей, водой и ингаляционным путем. При накоплении радионуклидов йода в щитовидной железе возникновение опухолевого роста связано с лучевым повреждением тиреоцитов, поражением генетического аппарата, появлением мутаций (изменение генетической информации).

В радиационном канцерогенезе особая роль принадлежит протоонкогенам, которые являются нормальными участниками передачи сигналов для клеточной пролиферации. Возникшая в результате лучевого повреждения активация протоонкогенов приводит к превращению их в онкоген (особые последовательности нуклеиновых кислот), которые непосредственно участвуют в клеточной неопластической трансформации.

В процессе мутагенеза существенное значение в озлокачествлении тиреоцитов имеет интенсивность пролиферации клеток, зависящая от потенциала тиреотропного гормона и факторов роста.

Латентный период от облучения тиреоцитов до клинически определяемой опухоли может быть длительным, и риск развития рака щитовидной железы после облучения сохраняется на протяжении 50 лет.

В сформировавшейся индуцированной злокачественной опухоли, выявляемой клинически, инвазия соседних тканей шеи может развиваться через 2–3 месяца и в 14,8% случаев происходит диссеминация раковых клеток по лимфатической и кровеносной системам.

Высокая агрессивность детского и юношеского тиреоидного рака побуждает клиницистов производить широкие хирургические вмешательства. Радикальной операцией считается тотальная тиреоидэктомия с двусторонней шейной диссекцией. Для предупреждения возможных местных рецидивов и развития отдаленных метастазов используется два дополнительных метода лечения — радиоiodтерапия и супрессивная терапия тироксином. Радиоiodтерапия йодом-131 предусматривает девитализацию тиреоцитов, а тироксин в супрессивных дозах подавляет продукцию тиреотропного гормона, стимулирующего рост опухолевых клеток. Такой комбинированный метод лечения получил наибольшее признание, так как более всего обеспечивает безрецидивную выживаемость больных. При возникновении метастазов дифференцированных карцином в легких единственным обнадеживающим методом лечения больных является радиоiodтерапия, направленная на резорбцию метастатических очагов. В этих случаях для достижения стойкой ремиссии требуется несколько курсов введения радиофармпрепарата. Удаление всей тиреоидной ткани и лимфатических узлов шеи, являющихся иммунным фильтром, препятствующим распространению инфекции и диссеминации раковых клеток, а также облучение организма радиоiodом, снижают сопротивляемость организма. В настоящее время установлено, что у этих детей в первую очередь страдает Т-звено иммунитета.

Известно, что применение иммуностимуляторов является необходимым условием успешного проведения периода реабилитации, в том числе профилактики метастазирования и других последствий. С другой стороны, важно подчеркнуть, что иммунотерапия у лиц со злокачественными образованиями является проблематичной, так как эффекты иммуностимуляции могут привести к нежелательным результатам вследствие пролиферации не только Т-, В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток, но и самой опухоли. В связи с этим подбор средств и методов иммунотерапии должен быть осторожным и дифференцированным, с учетом их способности нормализовать то или другое звено иммунитета, а также влиять на другие системы гомеостаза, в частности антиоксидантную, что в целом должно оказать благоприятное профилактическое воздействие на нормальные ткани в плане усиления их устойчивости к воздействию радиоiodтерапии и в то же время стимуляции реакций иммунного киллинга по отношению к чужеродным опухолевым клеткам.

С этой точки зрения к адекватным средствам в первую очередь относится витаминотерапия.

Витамин С оказывает стимулирующее действие на Т-, В-систему иммунитета и фагоцитоз, а также способствует выработке эндогенного интерферона, что обеспечивает иммуностимулирующий и противоопухолевый эффект.

Витамин А стимулирует выработку неспецифических факторов защиты, снижает иммунодепрессивное действие стероидов, антибиотиков и других неблагоприятных воздействий, в том числе радиации.

Витамин Е ингибирует Т-супрессивное звено иммунитета, оказывает стимулирующее действие на Т-хелперы, НК-клетки и является мощным антиоксидантом.

Таким образом, использование витаминов А, Е, С является эффективным способом проведения иммуномодулирующей терапии.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

1. Рак щитовидной железы у детей и подростков при наличии данных иммунограммы о снижении показателей Т-клеточного иммунитета — абсолютного и относительного (%) содержания Т-лимфоцитов, а также Т-лимфоцитов с хелперной активностью.

2. При отсутствии данных иммунограммы и невозможности проведения иммунологического анализа — у детей и подростков с раком щитовидной железы в постоперационный период, получающих супрессивную терапию L-тироксинам, а также при комбинированной терапии с использованием радиоiodа.

3. Подозрение на рак щитовидной железы у детей и подростков в дооперационный период при наличии изменений в иммунограмме: снижение показателей Т-клеточного иммунитета — абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с хелперной активностью.

Показания к назначению комплекса витаминов А, Е, С определяет лечащий врач (эндокринолог, онколог, иммунолог и др.). Лечащий врач направляет больного в ЛПУ, которое имеет возможность проведения иммунологического анализа.

Комплекс витаминов рекомендуется назначать в период контрольных госпитализаций детей, перенесших операцию по поводу рака щитовидной железы, в эндокринологические отделения больниц, в том числе и клинику НИКИ РМиЭ; детям и подросткам, поступающим в центр онкопатологии щитовидной железы для проведения оперативного лечения, радиоiodтерапии и радиоiodдиагностики.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

I этап. Проведение иммунологического анализа рекомендуется всем детям и подросткам с диагнозом «Рак щитовидной железы». Учет результатов проводит врач-иммунолог и/или лечащий врач (онколог, эндокринолог и др.). При выявлении снижения хотя бы одного из показателей Т-клеточного иммунитета (например, % Т-лимфоцитов равен или ниже 36; абсолютное количество Т-лимфоцитов равно или ниже 400 кл/мл; % Т-хелперов равен или ниже 20; абсолютное количество Т-хелперов равно или ниже 200 кл/мл) назначается сочетанный прием витаминов А, Е, С.

II этап. Схема сочетанного приема витаминов А, Е, С.

Витамины применяются per os 1 раз в день после еды.

Витамин С назначается в дозе 5–15 мг/кг массы тела.

Витамин Е — 1,5–3,0 мг/кг.

Витамин А — 0,15–0,3 мг/кг.

Иммуномодулирующий эффект (существенное увеличение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов и Т-хелперов) наступает после одновременного приема витаминов А, Е, С в течение двух недель.

Пример: Больной Т.А.В., 1981 г.р., диагноз «Рак щитовидной железы» был поставлен в 1990 г; прооперирован (субтотальная тиреоидэктомия) в 1990 г; повторно прооперирован (тотальная тиреоидэктомия) в 1991 г; получил 6 курсов радиойодтерапии, суммарная доза I¹³¹ — 22 Гбк. При очередном поступлении в клинику НИКИ РМиЭ для проведения коррекции дозы L-тироксина и выявления возможных постоперационных осложнений получил комплекс витаминов А, Е, С по указанной выше схеме.

Иммунологический статус больного Т.А.В. определен до и после приема витаминов А, Е, С. Данные его иммунограмм подтверждают иммунологическую эффективность витаминотерапии.

Иммунограммы больного Т.А.В.

	% Т-лф.	абс. к-во Т-лф. (кл/мл)	% Т-х.	абс. к-во Т-х (кл/мл)
До лечения	28	400	19	273
После лечения	40	736	31	571

ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Осложнения при иммунотерапии с использованием витаминов А, Е, С в указанных дозах и режиме введения нами не зарегистрированы. Абсолютных противопоказаний к применению не имеется. При развитии аллергических реакций у лиц с повышенной чувствительностью к витаминам данный вид иммунотерапии отменить.