

Т.В. ВОРОНЦОВА,
Е.Н. ШАВРОВА,
Э.А. КУЧИНСКАЯ,
С.В. МИХАЙЛЮК,
О.О. ЯНОВИЧ,
Е.П. ДЕМИДЧИК

Научно-исследовательский
клинический институт
радиационной медицины
и эндокринологии,
Минск, Беларусь

УДК 616.441-612.014.482.612.017.1

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И РАДИОЙОДТЕРАПИЮ

Изучено состояние иммунитета у 137 детей и подростков перенесших тотальную тиреоидэктомию по поводу рака щитовидной железы на фоне лечения супрессивными дозами L-тироксина и радиойодтерапии. Показано, что у пациентов, получающих супрессивные дозы тироксина, регистрируется существенное снижение относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов. Установлено, что лечение радиойодом приводит к снижению всех популяций Т-лимфоцитов и это особенно выражено в группе пациентов, получивших наибольшую суммарную дозу I^{131} ($27,5 \pm 1,73$ ГБк). Анализ сочетанного влияния тироксина и радиойода на иммунную систему показал, что супрафизиологические дозы тироксина и радиойод обладают негативным кумулятивным эффектом у детей и подростков больных раком щитовидной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *иммунный статус, рак щитовидной железы, радиойод, L-тироксин.*

Иммунопатология, аллергология, инфектология 2001, 2: 38-45.

IMMUNE SYSTEM STATE IN CHILDREN PATIENTS WITH THYROID CANCER IN CONDITIONS OF HORMONE AND RADIO-IODINE THERAPY

T.V.VORONTSOVA, E.N.SHAVROVA, E.A.KUCHINSKAYA, S.V.MIKHAILYUK,
O.O.YANOVICH, E.P.DEMIDCHIK.

*Scientific Research Clinical Institute of Radiation Medicine and Endocrinology,
Minsk, Belarus*

The immune state of 137 children and adolescents after total thyroidectomy treated with suppressive doses of L-thyroxine and radioiodine have been studied. The significant decrease of T-lymphocytes in patients treated with suppressive doses of L-thyroxine have been demonstrated. Our results shown the significant changes in T-lymphocytes of children and adolescents who obtained radioiodine therapy in dose I^{131} more then 20 GBk. The concerted action of suppressive thyroxine doses and radioiodine have a negative accumulative effect on immune system of children and adolescents with thyroid cancer.

KEY WORDS: *immune state, thyroid cancer, radioiodine, L-thyroxine.*

Immunopathol., allergol., infectol. 2001, 2: 38-45.

Общепризнанным методом лечения больных, страдающих дифференцированным раком щитовидной железы в послеоперационном периоде, является применение тироидных гормонов. Данное лечение преследует две цели: коррективировка обусловленного удалением щитовидной железы гипотироза

и ограничение роста остаточной злокачественной ткани посредством снижения уровня тиреотропного гормона. Терапия тироидными препаратами может быть “заместительным” лечением, либо супрессивным, ингибирующим секрецию тиреотропного гормона [5].

При лечении заболеваний щитовидной железы применяют L-тироксин. Так как период полураспада тироксина 6-8 дней, то суточная доза приобретает большое значение. Супрессивной дозой тироксина считается суточная доза, колеблющаяся от 100 до 200 мкг, в зависимости от индивидуальных характеристик пациента.

В последнее десятилетие стали появляться работы о негативном действии супрессивных доз тироксина на периферические органы. Наиболее изучены негативные эффекты супрессивных доз тироксина на кости и сердечно-сосудистую систему. Эффект супрессивных доз L-тироксина на кости и его возможная роль в патогенезе остеопороза, особенно у женщин в постменопаузном периоде, отмечается многими исследователями [9,12,15,16,18]. Bauer et al [6] обнаружили, что при лечении тироксином увеличивается риск переломов бедра, и что женщины, принимавшие тироксин в дозе 150 мкг и более, подвергаются большему риску, чем те, кто принимал по 100 мкг и менее.

Сердце также является органом-мишенью для тироидных гормонов. У пациентов с гипер- и гипотирозом отмечаются изменения сердечной функции. Супрессивная терапия тироксином может быть фактором риска для пациентов с сердечными заболеваниями. Высокие дозы тироксина могут стать причиной неблагоприятных эффектов, таких как усиление ночного и дневного сердечных ритмов, учащение предсердной экстрасистолы, гипертрофия левого желудочка и увеличение фракции систолического выброса крови [7,8].

Вторым, не менее важным методом лечения в послеоперационном периоде с целью снижения возникновения частоты рецидивов и увеличения продолжительности жизни больных раком щитовидной железы, является радиойодтерапия. При бесспорных достоинствах, радиойодтерапия имеет и недостатки. Ряд исследователей показали, что после применения радиойода степень риска вторичного рака существенно увеличивается [11]. Также зарегистрировано увеличение частоты возникновения опухолей слюнных желез, надпочечников, почек, мочевого пузыря, желудка и женских гениталий. Другие авторы отмечали ингибирование кроветворения у больных раком щитовидной железы, которым была введена высокая кумулятивная активность I 131 по поводу множественных метастазов в кости [10,14].

Известно, что у детей с данным заболеванием регистрируются существенные изменения со сторо-

ны иммунной системы, которые выражаются преимущественно в ингибции T-клеточного иммунитета. Как показали исследования, проведенные нами ранее [17], при радиационно-индуцированном раке щитовидной железы эти изменения носят более глубокий и устойчивый характер. Хорошо известно, что иммунная система находится в теснейшей взаимосвязи с эндокринной, а также реагирует на любые виды как внешнего, так и внутреннего облучения. Эти факты позволили нам сделать предположение, что применение супрессивных доз тироксина и проведение радиойодтерапии у детей и подростков после тотальной тиреоидэктомии может сопровождаться усугублением иммунодефицита, сформировавшегося вследствие воздействия радиационного облучения и развития рака щитовидной железы.

Материал и методы исследования. *Объектом исследования были 137 детей (83 девочки, 54 мальчика) в возрасте 8-15 лет (средний возраст на момент операции - $10,4 \pm 0,25$ лет, средний возраст на момент аварии - $36,1 \pm 3$ месяца). Всем детям была проведена тотальная тиреоидэктомия по поводу рака щитовидной железы (ЩЖ).*

Для оценки иммунного статуса применяли ряд тестов, характеризующих T- и B-системы иммунитета, неспецифическую резистентность: определяли относительное и абсолютное количество T- и B-лимфоцитов, T-активных (Такт) лимфоцитов в тесте розеткообразования (E-РОК и EAC-РОК); уровни теофиллин-чувствительных (Ттч) и теофиллин-резистентных (Ттр) лимфоцитов, содержание комплемента. Данные методы описаны в работах Воробьева Е.М. и соавт. [2], Новикова Д.К. и соавт. [3,4]. Содержание сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) выявляли методом радиальной иммунодиффузии в геле по Mancini [13]. Уровни циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли методом преципитации в 3,5% растворе полиэтиленгликоля [3,4], лизоцима - по методу Бухарина О.В. и др. [1]. Аутоантитела к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) выявляли радиоиммунным методом (наборы Medipan Diagnostica, Германия).

Результаты и обсуждение

Для определения воздействия на иммунную систему физиологических и супрессивных доз L-ти-

роксины мы проанализировали иммунный статус в трех группах детей больных раком ЩЖ, получающих в постоперационный период L-тироксин в дозах: 1 группа - до 125 мкг (средняя суточная доза - $114,7 \pm 2,56$ мкг) - 23 человека; 2 группа - от 125 до 175 мкг (средняя суточная доза - $162,5 \pm 16$ мкг) - 63 человека; 3 группа - больше 175 мкг (средняя суточная доза - $213,1 \pm 5,3$ мкг) - 23 человека. Доза тироксина, принимаемая каждым больным, бралась из истории болезни.

Анализ иммунограмм не выявил существенных различий в состоянии Т-клеточного и гуморального иммунитета между изученными группами. Замечено лишь тенденция к увеличению содержания Т-лимфоцитов с супрессивной активностью, а также снижение уровня ЦИК и величин иммунорегуляторного индекса (отношение Ттр/Ттч) в группе детей, получающих максимальные супрессивные дозы L-тироксина. По нашему мнению, эти факты в какой-то мере отражают иммуносупрессивный эффект больших доз тироксина. С другой стороны, обращают на себя внимание уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в этих трех группах детей, а именно: в 1-ой группе у детей, получающих терапевтическую (физиологическую) дозу L-тироксина согласно документации, средний уровень ТТГ составил 1,16 МЕ; во 2-ой группе (средняя суточная доза L-тироксина - $162,5 \pm 1,6$ мкг) средний уровень ТТГ достиг 9,39 МЕ и в 3-ей группе детей, которые в среднем получали ежедневно по 213,1 мкг L-тироксина, уровень ТТГ составил 6,5 МЕ.

Таким образом, по среднегрупповым значениям ни в одной из анализируемых групп у детей не

была достигнута супрессия ТТГ, что ставит под сомнение достоверность приема L-тироксина в указанных дозах. Это предположение подтверждается и анализом лабораторных данных, характеризующих как состояние иммунного, так и гормонального статуса у детей с различным состоянием супрессии ТТГ (табл. 1 и 2). Всех детей, включенных в исследование, мы разделили на группы в зависимости от степени достигнутой супрессии, что позволило нам косвенно судить о реальном приеме тироксина. Так, у детей, где была достигнута супрессия ТТГ ($< 0,3$ МЕ), выявлено самое низкое относительное и абсолютное количество общих Т-лимфоцитов, которое существенно отличалось ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) от аналогичных показателей у детей третьей группы, уровень ТТГ у которых превышал норму. В этой же группе детей зарегистрировано и самое низкое содержание ЦИК (табл. 2), существенно отличающееся ($p < 0,05$) от уровня ЦИК у детей двух других групп. Средняя суточная доза L-тироксина у детей с достигнутой супрессией составила $157,8 \pm 6,7$ мкг (ТТГ $< 0,3$ МЕ); в то же время у детей двух других групп суточная доза L-тироксина практически не отличалась ($162,8 \pm 5,3$ и $167,8 \pm 5,6$ соответственно), но уровни ТТГ у детей второй группы колебались от 0,3 до 4,5 МЕ, а у детей третьей группы превышали 4,5 МЕ, т.е. подавление синтеза ТТГ не произошло. Эти результаты подтверждают наше предположение о том, что часть детей нарушала схему приема L-тироксина в рекомендуемых дозах. Возможно также, что некоторые из них обладают резистентностью к экзогенному тироксину.

Таблица 1

Характеристика Т-клеточного иммунитета у детей в зависимости от уровня супрессии ТТГ

Показатели	Группы		
	1 ТТГ $< 0,3$ МЕ (n=27)	2 ТТГ 0,3-4,5 МЕ (n=84)	3 ТТГ $> 4,5$ МЕ (n=26)
Т-лимфоциты, %	$38,4 \pm 1,79^*$	$38,9 \pm 1,02^*$	$45,3 \pm 1,9$
Т-лимфоциты, абс кл/мкл	$766 \pm 60^\wedge$	816 ± 38	976 ± 86
Ттр-лимфоциты, %	$26,6 \pm 1,33$	$25,5 \pm 1,12$	$25,5 \pm 2,09$
Ттр-лимфоциты, абс кл/мкл	556 ± 60	534 ± 32	564 ± 80
Ттч-лимфоциты, %	$10,9 \pm 1,53$	$11,1 \pm 3,2$	$10,2 \pm 1,45$
Ттч-лимфоциты, абс кл/мкл	223 ± 43	263 ± 93	198 ± 30
Такт-лимфоциты, %	$19,8 \pm 1,69$	$20,3 \pm 1,22$	$22,0 \pm 2,5$
Такт-лимфоциты, абс кл/мкл	386 ± 44	407 ± 28	491 ± 76

* – достоверность различий с группой 3, $p < 0,01$

^ – достоверность различий с группой 3, $p < 0,05$

**Характеристика гуморального иммунитета у детей
в зависимости от уровня супрессии**

Показатели	Группы		
	1	2	3
	ТТГ <0,3МЕ (n=27)	ТТГ 0,3-4,5МЕ (n=84)	ТТГ >4,5МЕ (n=26)
В-лимфоциты, %	15,13±1,02	13,99±0,63	17,01±1,92
В-лимфоциты, абс кл/мкл	300±32	292±18,87	409±76,87
Ig A, г/л	1,18±0,15	1,41±0,08	1,31±0,12
Ig M, г/л	0,93±0,08	1,29±0,09	1,08±0,09
Ig G, г/л	10,3±0,6	13,14±0,43	10,57±0,73
Лизоцим, мкг/мл	9,87±3,58	7,45±0,23	7,53±0,5
ЦИК, усл.ед.	96,0±8,22	127,0±10,99*	124,0±12,92*

* – достоверность различий с группой 1, $p < 0,05$

Изучение влияния радиоiodтерапии на состояние иммунной системы было проведено у 67 человек (39 девочек и 27 мальчиков). Средний возраст на момент аварии - $34,6 \pm 3$ месяца, средний возраст на момент операции - $10,6 \pm 0,3$ лет. На основании суммарных доз радиоiodа, полученных в течение предшествующих курсов лечения все пациенты были разделены на 3 группы.

I группа - 24 пациента - < 10 ГБк (средняя суммарная доза $6,62 \pm 0,44$ ГБк), средний возраст на момент обследования - $12,3 \pm 0,48$ лет. Средняя продолжительность курса радиоiodтерапии $24,4 \pm 3,1$ мес (4-63 мес); количество сеансов - $3,96 \pm 0,28$ (2-8).

II группа - 26 пациентов - 10-20 ГБк (средняя суммарная доза $14,2 \pm 0,48$ ГБк), средний возраст на момент обследования - $13,6 \pm 0,47$ лет. Средняя продолжительность курса радиоiodтерапии $28,7 \pm 2,7$ мес (10-62мес); количество сеансов - $5,12 \pm 0,3$ (3-8).

III группа - 17 пациентов - >20 ГБк (средняя суммарная доза $27,5 \pm 1,7$ ГБк), средний возраст на момент обследования $13,2 \pm 0,6$. Средняя продолжительность курса радиоiodтерапии $55,4 \pm 5,2$ мес (25-95мес); количество сеансов - $8,4 \pm 0,7$ (5-14).

Все пациенты получали тироксин в дозе 100-150 мкг. Дети, принимавшие более высокие дозы тироксина, в группу исследования не были включены, чтобы исключить ингибирующее действие на состояние иммунитета супрафизиологических доз тироксина. Оценку состояния иммунной системы проводили не ранее, чем через 6 месяцев после последнего курса радиоiodа.

Анализ среднестатистических показателей иммунного статуса в обозначенных группах показал,

что со стороны гуморального иммунитета ни в одной из изученных групп существенных отклонений не выявлено как со стороны иммуноглобулинов, так и лизоцима и комплемента. Значения всех этих показателей находились в пределах средневозрастных норм. Показатели клеточного иммунитета продемонстрировали существенные отклонения, как от средневозрастных норм, так и между группами обследования. В таблице 3, приведены показатели клеточного иммунитета, по которым выявлены наибольшие отклонения.

Как видно из таблицы, относительное количество лимфоцитов различных популяций (за исключением Ттр-лимфоцитов) оставалось практически неизменным при различных дозах радиоiodа. В то же время регистрируется существенное снижение абсолютного количества Т- и В-лимфоцитов, особенно во II и III группах детей. Так, абсолютное количество общих Т-лимфоцитов и Ттч-лимфоцитов (супрессоры) в группе III (>20 ГБК) достоверно ниже ($p < 0,001$) по сравнению с группой детей без радиоiodтерапии и по сравнению с группами детей, получившими меньшую суммарную дозу радиоiodа. Абсолютное количество Ттр-лимфоцитов (хелперы), Такт-лимфоцитов и В-лимфоцитов в группах II и III достоверно снижено по сравнению с группой без радиоiodтерапии и группой I. Определение количества детей с иммунологическими показателями, характеризующими Т- и В-клеточный иммунитет и выходящими за границы возрастной нормы (рис.1) показало, что наибольший процент детей с иммунологическими отклонениями выявляется во второй и третьей группах, т.е. у получивших средние и высокие суммарные дозы радиоiodа. Необходимо отметить, что в группе детей с

Иммунный статус у детей больных раком щитовидной железы после тотальной тироектомии с различной суммарной дозой радиоioda (RI).

Группы детей	Средняя суммарная доза I 131, ГБк	Иммунологические показатели									
		Т-лимфоциты		Ттр-лимфоциты		Ттч-лимфоциты		Такт-лимфоциты		В-лимфоциты	
		%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл	%	кл/мкл
0 без RI	-	42±0,6	911±28	24±0,9	506±21	8±0,5	156±10,7	20±0,7	457±20	15,5±4,8	329±13, 6
I <10 ГБк	6,62±0,44	37,5±1,8	878±7*	27,0±2,2*	625±81	9,7±1,56*	220±35	19,0±1,9	409±54	15,5±1,3	349±39*
II 10-20 ГБк	14,2±0,48	38,4±1,7	662±87^	28,8±1,9**	493±71**	8,8±1,28	155±48	18,4±1,5	296±46^	15,6±1,2	257±26**
III >20 ГБк	27,5±1,73	38,1±2,1	531±59***^^	23,1±1,8	309±47***^^	6,9±1,3	91±20***^^	19,6±2,5	238±27***^^	12,8±1,5	157±20***

* – различия достоверны при $p < 0,1$ между I и II группами

** – различия достоверны при $p < 0,05$ между II и III группами

*** – различия достоверны при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ между I и III группами

^ – различия достоверны при $p < 0,02$ и $p < 0,001$ между 0 и II группами

^^ – различия достоверны при $p < 0,001$ и $p < 0,01$ между 0 и III группами

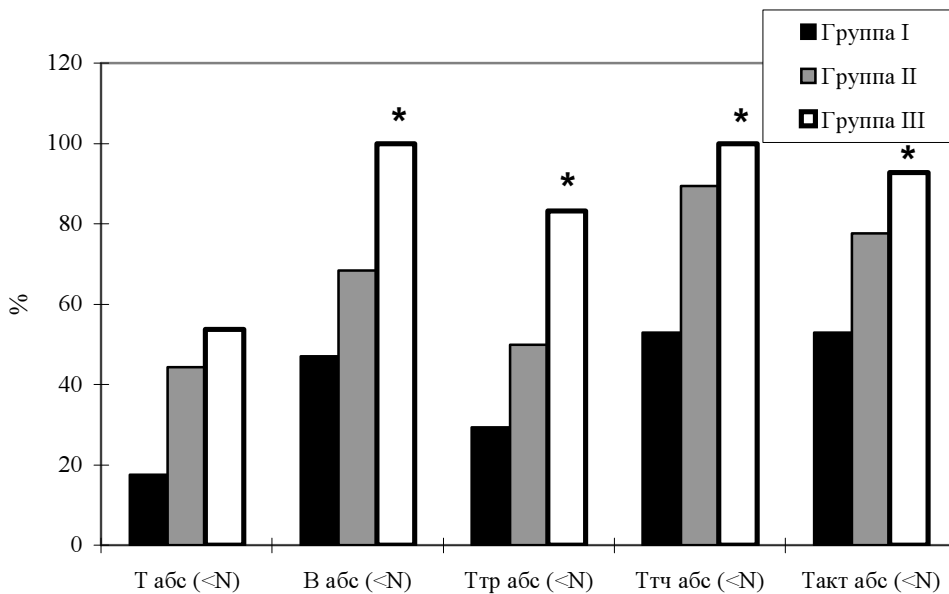


РИС.1.
Число детей (%) с абсолютными иммунологическими показателями, выходящими за границы возрастной нормы.

* - достоверность различий с группой I, $p < 0,05$

наибольшей суммарной дозой I 131 зарегистрировано снижение лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови ($p < 0,05$) по сравнению с другими группами, но при этом эти показатели оставались в пределах возрастных норм (лейкоциты $4,96 \pm 0,5 \times 10^9$ кл/л; лимфоциты - $26 \pm 2,1\%$).

У детей всех групп проводили определение уровней аутоантител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. Средние значения АТ-ТГ были следующие: в группе без радиодтерапии - $72,3 \pm 30$ Е/мл, в группе I - $64,1 \pm 58$ Е/мл, в группе II - $44,0 \pm 36$ Е/мл, в группе III - 180 ± 80 Е/мл. Уровни АТ-ТПО соответственно были 162 ± 40 Е/мл, 147 ± 38 Е/мл, 362 ± 120 Е/мл и 1517 ± 482 Е/мл. При этом число детей, имеющих диагностические уровни аутоантител в группе без радиодтерапии составило 7%, в I-ой и II-ой группах - 6,6%, а в III-ей группе пациентов, получивших наибольшую нагрузку радиойода (>20 ГБк) - 16,6 %.

Таким образом, сравнительная оценка иммунного статуса у детей, прооперированных по поводу рака ЩЖ, получающих супрессивную терапию (100-150 мкг тироксина) и лечение радиойодом, выявила дозозависимое снижение показателей клеточного иммунитета, как Т-, так и В-клеточной популяции. У детей III-ей группы, получивших наибольшую суммарную дозу I 131 ($27,5 \pm 1,73$ ГБк), выявлено наибольшее число иммунологических показателей (абсолютное количество Т- и В-лимфоцитов, Такт-лимфоцитов, Т-лимфоцитов с

хелперной и супрессорной активностью) существенно сниженных по сравнению с аналогичными показателями в группах больных без радиодтерапии и получивших минимальную дозу радиойода ($6,62 \pm 0,44$ ГБк). Анализ возраста детей на момент операции и на момент обследования не выявил существенной разницы между изученными группами.

Весьма интересен факт выявления аутоантител в изученных группах детей. Поскольку у этих детей проведена тотальная тиреоидэктомия, то есть возможные антигелостимулирующие антигены из организма удалены, наличие тиреоидных аутоантител можно объяснить двумя возможными механизмами. Источником антигена могут являться метастазы, либо плазмоцитарные клетки, синтезирующие тиреоидные аутоантитела, появились ранее (до операции) и, вследствие дефекта иммунной системы, не прекратили, а продолжают продуцировать аутоантитела. Несомненно, этот феномен требует дальнейшего изучения.

В результате проведенного исследования, мы показали, что супрафизиологические дозы тироксина обладают иммунодепрессивными свойствами и вызывают существенный дефицит в Т-клеточном звене иммунитета. Лечение радиойодом у детей, которые получают невысокие дозы тироксина (100-150 мкг) также вызывает возникновение вторичного иммунодефицита. Возникает вопрос, каким же образом реагирует иммунная система, когда ребенок получает высокие дозы тироксина и проходит курсы радиодтерапии.

**Характеристика Т-клеточного иммунитета у детей,
получивших комбинированную терапию**

Показатели	Группы		
	1	2	3
	ТТГ<0,3МЕ (n=33)	ТТГ 0,3-4,5МЕ (n=24)	ТТГ >4,5МЕ (n=8)
Т-лимфоциты, %	37,9±1,6	38,48±1,54	35,63±1,84
Т-лимфоциты абс, кл/мкл	775±69	651±73	557±133,35
Ттр-лимфоциты, %	26,5±1,73	26,91±1,58	27,14±3,35
Ттр-лимфоциты абс, кл/мкл	550±66	446±57	342±156,66
Ттч-лимфоциты, %	10,4±1,2	8,35±0,98	5,25±2,07*
Ттч-лимфоциты абс, кл/мкл	207±66	135±20	123±63,72
Такт-лимфоциты, %	18,41±1,17	18,04±1,83	23,75±4,34
Такт-лимфоциты абс, кл/мкл	392±1,17	267±34	276±53,77

* – достоверность различий с группой 1, $p < 0,05$

По этой причине мы провели сравнение состояния иммунитета у детей с различным уровнем супрессии ТТГ, достигнутой приемом тироксина и получивших радиойодтерапию в постоперационный период. В таблице 4 приведены данные по состоянию иммунитета в 3-х группах пациентов – с достигнутой супрессией (ТТГ <0,3МЕ), с нормальными значениями ТТГ (0,3-4,5МЕ) и высокими (>4,5МЕ). При этом суммарная доза радиойода, полученная детьми в этих группах, была практически одинаковой (13,6 ГБк; 14,7 ГБк; 16,2 ГБк - соответственно), но среднесуточные дозы L-тироксина отличались и составляли в 1-ой группе 162,5 мкг, во 2-ой - 180 мкг и в 3-ей - 212,5 мкг. Как видно из данных, представленных в таблице, у детей 3-ей группы, где доза L-тироксина была наибольшей, относительное и абсолютное содержание общих Т-лимфоцитов, Ттч-лимфоцитов, абсолютное количество Ттр-лимфоцитов было наименьшим. При этом было достоверно снижено ($p < 0,05$) относительное содержание Ттч-лимфоцитов. Эти данные также подтверждают депрессивное воздействие больших доз L-тироксина на Т-клеточный иммунитет.

Таким образом, нами получены результаты, указывающие на ингибирующее действие радиойодтерапии и больших доз L-тироксина. Вы-

явлена взаимосвязь между состоянием супрессии ТТГ и признаками Т-клеточной недостаточности. Установлено, что ингибция иммунитета находится в прямой зависимости от суммарной дозы радиойода, полученной в результате лечения. Показано, что проведение радиойодтерапии у детей, получающих высокие дозы тироксина, вызывает наиболее глубокие изменения в состоянии иммунитета, то есть супрафизиологические дозы тироксина и радиойод обладают кумулятивным негативным эффектом. Полученные результаты также позволяют усомниться в том, что в домашних условиях дети действительно ежедневно принимали L-тироксина в супрессивных дозах. Очевидно, решение этой проблемы потребует проведения среди пациентов дополнительной просветительской работы. Предполагается также, что у некоторых детей имеет место индукция тироксин-резистентности, что, в свою очередь, свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований и разработки методов решения этой проблемы. Детям, прооперированным по поводу рака щитовидной железы и получающих комбинированное лечение тироксином и радиойодом, необходимо и целесообразно проводить иммунокорректирующую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарин О.В., Васильев Н.В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине.-Томск, 1974.
2. Воробьев Е.И., Петров Р.В., Покровский В.М. Программа иммунологических обследований в системе массовых медицинских осмотров. Иммунология.-1985-№5-5.
3. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии.- Минск, 1987.
4. Новиков Д.К., Новикова В.И. Клеточные методы иммунодиагностики.-Минск, 1979.
5. Шломберже М., Пачини Ф. Опухоли щитовидной железы (пер. с фран.).-Париж:- Nucleon, 1999.
6. Bauer D.C., Cummings S.R., Tao J.L. The study osteoporotic fracture research group. Hyperthyroidism increases the risk of hip fracture. J. Bone Min Res.-1992.-7(S1).-121.

7. Bell G.M., Sawers J.S.A., Forfar J.C. et al The effect of minor increments in plasma thyroxine on heart rate and urinary sodium excretion. *Clin.Endocrinol (oxf).*-1983.-№18.-511.
8. Clark O.H. TSH suppression in the management of thyroid nodules and thyroid cancer. *World J Surg.*-1981.-№5.-39.
9. Diamond T, Nery L, Hales I A therapeutic dilemma: suppressive doses of L-thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.*- 1990.- 72.- P.1184-88. 10
10. Emrich D., Creutzig H. Benefits and risks of radioactive iodine therapy in differentiated thyroid carcinoma. *Prog. Surg.*-1988.-№19.-133
11. Hall P., Holm L.E., Lundell G. et al. Cancer risk in thyroid cancer patients. *Br. J. Cancer.*-1991.-№64.-159
12. Kung AWC, Pun KK Bone mineral density in premenopausal women receiving long-term physiological doses of levothyroxine. *JAMA.*-1991.-265.-2688.
13. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantification the antigen by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.*-1965-Vol.2-№3-235
14. Pochin E.E. Radioiodine therapy of thyroid cancer. *Semin Nucl Med.*-1971.-№1.-503
15. Radetti G, Castellan C, Tato L Bone mineral density in children and adolescent females treated with high doses of L-thyroxine. *Horm-Res.*- 1993.- 39(3-4).- 127.
16. Shapiro LE, Sievert R, Ong-L Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J-Clin-Endocrinol-Metab.*- 1997.- Aug; 82(8).- 2592.
17. Shavrova E., Vorontsova T., Demidchik E.P. Immune state in Belarus children and adolescents with thyroid carcinoma. *International Symposium on Thyroid and Parathyroid tumors (abstracts), Pisa-Italy March 24-27.*-1999.-72.
18. Wang Y, Wu H, Zhou J Post-thyroidectomy osteoporosis. *Chung-Hua-Chung-Liu-Tsa-Chih.* - 1996.- Jul; 18(4).- 308.