



УКРАЇНА

(19) UA (11) 36049 (13) A

(51) 6 A61B10/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ВУЗЛОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ

(21) 99105865

(22) 27.10.1999

(24) 16.04.2001

(33) UA

(46) 16.04.2001, Бюл. № 3, 2001 р.

(72) Шевченко Станіслав Іванович, Сивожелізів Андрій Володимирович, Шевченко Ростислав Станіславович

(73) ХАРКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(57) Спосіб діагностики вузлових захворювань щитовидної залози, що містить визначення ступеня дисбалансу в системі клітинного імунітету та фагоцитозу, який **відрізняється** тим, що визначають рівень лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, швидкості осідання еритроцитів, розраховують індекс лімфоцити - швидкість осідання ери-

троцитів (ІЛШОЕ), індекс лімфоцити-гранулоцити (ІЛГ) і загальний індекс (ІЗ) по формулах:

$$\text{ІЛШОЕ} = \text{Л} \times \text{ШОЕ} / 100;$$
$$\text{ІЛГ} = \text{Л} \times 10 / \text{Н} + \text{Е} + \text{Б};$$
$$\text{ІЗ} = \text{ІЛШОЕ} + \text{ІЛГ},$$

де Л - лімфоцити (%);

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів (мм/г);

Н - нейтрофіли (паличко- та сегментоядерні) (%);

Е - еозинофіли (%);

Б - базофіли (%).

І при значенні ІЛШОЕ нижче 1,7, ІЛГ нижче 5,16 та ІЗ нижче 6,6 у хворих з вузловим новоутворенням щитовидної залози діагностують рак щитовидної залози, а при значеннях цих показників вище встановлених меж вузловий зоб.

Винахід відноситься до медицини, а саме до ендокринології і хірургії і може бути використаним для діагностики вузлових захворювань щитовидної залози.

У зв'язку зі збільшенням частоти вузлових захворювань щитовидної залози особливу актуальність набуває проблема доопераційної диференціальної діагностики цієї патології.

Можливості використання в поліклінічних умовах широкого спектру диференційно-діагностичних методів (сканування щитовидної залози з  $^{131}\text{I}$ , ультразвукове дослідження, пункційної біопсії з цитологічним дослідженням, визначення у сироватці крові рівня тиреоглобуліну, титру антитіл до тиреоглобуліну та мікросомального антигену, тощо) обмежені. Насамперед цим обумовлена необхідність удосконалення існуючих методів, в першу чергу загальноклінічних, пошук уніфікованих простих гематологічних показників, які б мали діагностичну інформативність при первинному обстеженні на вузлові новоутворення щитовидної залози.

Клінічна імунологія володіє великим арсеналом різних методів. Звичайно імунокомпетентні клітини досліджують, починаючи з аналізу відносної та абсолютної кількості лімфоцитів. Потім визначають неспецифічні фактори захисту: лізоцим, гідролітичні ферменти, комплемент, фагоцитоз та

інші. Нарешті оцінка місцевого імунітету передбачає визначення секреторного імуноглобуліну А, активності лізоциму в секретах і місцевих факторів клітинного захисту (Савинов В.А. Коррекция иммунитета у больных раком предстательной железы. - М.: Медицина - 1989. - 183 с.). Система фагоцитозу має важливе значення в імунологічному реагуванні. Властивість фагоцитів полягає в їх здатності розпізнавати "не свої" у фагоцитарних частках, що ставить цю реакцію на перехідну ступінь поміж неспецифічною резистентністю та імунним реагуванням. Фагоцитарну функцію клітин периферійної крові оцінюють по проценту фагоцитуючих нейтрофілів, фагоцитарному числу і абсолютному фагоцитарному показнику (див. там саме).

При оцінці імунних реакцій використовують показники нейтрофілів. Фахівці розглядають нейтрофіл як основного учасника авангардної лінії захисту проти всілякої агресії (Минский А.Н. Нейтрофилы как эффектор в реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности / Иммунология. - 1983. - №2. - С. 21-23).

Значна роль в імунній відповіді належить еозинофілам, які здатні до інактивації ряду біологічно активних речовин і фагоцитозу (Савинов В.А. Коррекция иммунитета у больных раком предстательной железы. - М.: Медицина, - 1989. - 183 с.).

(19) UA (11) 36049 (13) A

Оцінка імунного статусу по кількості імуннокомпетентних клітин не завжди задовольняє клініцистів з тієї причини, що не відображає механізмів взаємодії клітин, які беруть участь в імунній відповіді. Це обумовлено, насамперед, відсутністю в клініці прямих методів характеристики клітинної кооперації. З цією метою використовують індекси, або співвідношення кількості клітин різних груп одна до другої.

Так, наприклад, на основі еозинофільно-нейтрофільного, лімфоцитарно-нейтрофільного, лімфоцитарно-моноцитарного та інших індексів судили про ефективність терапії алергічних дерматозів (Реакция торможения лейкоцитов с химическими аллергенами при профессиональных алергодерматозов / В.А. Адо, Л.А. Горячина, Н.И. Демичева и др. // Лабораторное дело. - 1978. - №11. - с. 680-684).

Відомо також, що індекси лімфоцитарно-нейтрофільних груп і лімфоцитарно-моноцитарних груп дали змогу оцінити динаміку змін периферійної крові (Савинов В.А. Коррекция иммунитета у больных раком предстательной железы. - М.: Медицина. - 1989. - 183 с.).

Встановлено, що показником для більш глибокого імунологічного обстеження є значення Т-індексу:

$$T\text{-індекс} = (100 - TH) + T/100,$$

де. 100-вміст лімфоїдних клітин периферійної крові, %;

ТН - нормальний вміст Т-клітин у даній віковій групі, %;

Т - вміст Т-клітин у обстеженого хворого, %.

У здорових людей Т-індекс дорівнює 1,0, а його значення менш як 0,9 свідчить про дефіцит Т-системи.

Зручним діагностичним критерієм вважають співвідношення концентрації в сироватці крові IgG і IgA. У здорових людей це співвідношення є наступним: 5:1 і 6:1 відповідно (Савинов В.А. Коррекция иммунитета у больных раком предстательной железы. - М.: Медицина. - 1989. - 183 с.).

По співвідношенню Т- і В-лімфоцитів контролюють ефективність імунотерапії хворих на меланому та рак молочної залози. Автори встановили, що у здорових осіб співвідношення Т- і В-лімфоцитів дорівнює 1,6-2,4.

На сьогодні вже доказано, що є доцільним використання співвідношення клітин для оцінки ефективності імункорекції і як додаткових критеріїв оцінки функції імунної системи. Використання індексів дозволяє більш надійно об'єктивувати стан дисбалансу імунної системи, який супроводжується імунodefіцитом, а отже більш точно поставити діагноз (Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина, 1987. - 416 с.).

Вище згаданий спосіб оцінки імунологічного статусу хворого для діагностики, в тому числі і диференційної діагностики захворювань, обрано нами за прототип, як найбільш близький за технічною суттю та результатами, які можливо досягти.

Спосіб - прототип виконують у два етапи. На першому етапі виявляють грубі дефекти в системі клітинного імунітету і фагоцитозу. На другому - більш ретельний аналіз імунологічного статусу з кількісною його оцінкою.

Відомі аналоги, в тому числі прототип, мають суттєвий недолік, який полягає в тому, що деталізація імунологічної дисфункції виконується за допомогою багаточисленних показників, які не мають специфічної (характерного для окремого захворювання) інформативності.

В основу винаходу покладено задачу підвищення точності діагностики вузлових захворювань щитовидної залози шляхом підвищення інформативності показників дисбалансу в системі клітинного імунітету і фагоцитозу.

Задача, яка покладена в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі діагностики вузлових захворювань щитовидної залози, який включає визначення ступеня дисбалансу в системі клітинного імунітету та фагоцитозу, згідно з винаходом, визначають рівень лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, швидкості осідання еритроцитів, розраховують індекс лімфоцити-швидкість осідання еритроцитів (ІЛШОЕ), індекс лімфоцити-гранулоцити (ІЛГ) і індекс загальний (ІЗ) по формулах:

$$ІЛШОЕ = Л \times ШОЕ / 100;$$

$$ІЛГ = Л \times 10 / Н + Е + Б;$$

$$ІЗ = ІЛШОЕ + ІЛГ,$$

де Л - лімфоцити (%);

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів (мм/г);

Н - нейтрофіли (паличко- та сегментоядерні) (%);

Е - еозинофіли (%);

Б - базофіли (%).

При значенні ІЛШОЕ нижче 1,7, ІЛГ нижче 5,16 та ІЗ нижче 6,6 у хворих з вузловим новоутворенням щитовидної залози діагностують рак щитовидної залози, а при значеннях цих показників вище встановлених - вузловий зоб.

Вирішення задачі покладеної в основу винаходу обумовлено тим, що оцінка імунного статусу проведена не тільки по кількості імунокомпетентних клітин, а й по аналізу їх співвідношення дає змогу характеристики механізмів їх кооперації або підвищення точності діагностики вузлових захворювань щитовидної залози.

Сукупність імунологічних показників обумовлена ступенем їх інформативності в імунологічних дослідженнях. Багатофакторний аналіз показав, що найбільшу інформативність мають: лімфоцити, як складова частка сучасного "імунологічного трикутника"; швидкість осідання еритроцитів, як показника аутоантител в крові; нейтрофіли, еозинофіли, базофіли, як представники полінуклеарних макрофагів з системи фагоцитозу. Кількісні показники кооперативної взаємодії сукупності імунологічних показників теж підвищують інформативність і точність діагностики вузлових захворювань щитовидної залози.

Спосіб реалізують наступним чином: у хворих визначалась кількість лімфоцитів, нейтрофілів, еозинофілів, базофілів в периферійній крові та ШОЕ. Після чого розраховують індекс лімфоцити-ШОЕ (ІЛШОЕ), індекс лімфоцити-гранулоцити (ІЛГ) і загальний індекс (ІЗ) по формулах:  $ІЛШОЕ = Л \times ШОЕ / 100$ ;  $ІЛГ = Л \times 10 / Н + Е + Б$ ;  $ІЗ = ІЛШОЕ + ІЛГ$ .

В нормі значення ІЛШОЕ дорівнює  $1,40 \pm 0,056$ , ІЛГ -  $4,36 \pm 0,20$ , ІЗ -  $5,66 \pm 0,24$ .

ІЛШОЕ при вузлових новоутвореннях щитовидної залози збільшується і дорівнює при вузлово-

му зобі  $3,86 \pm 0,363$ , а при раку щитовидної залози –  $3,49 \pm 0,498$ . В той же час  $55 \pm 7$  хворих на рак щитовидної залози мають значення цього індексу нижче 1,7 ( $17 \pm 5\%$  хворих на вузловий зоб;  $p < 0,001$ ).

ІЛГ при вузловому зобі незначно збільшується ( $4,91 \pm 0,298$ ;  $p > 0,05$ ), а при раку щитовидної залози достовірно знижується ( $3,52 \pm 0,254$ ;  $p < 0,001$ ). При цьому значення ІЛГ більш 5,16 відмічено у  $50 \pm 7\%$  хворих на вузловий зоб і тільки у  $11 \pm 5\%$  хворих на рак щитовидної залози.

У хворих на вузловий зоб та рак щитовидної залози ІЗ достовірно вище, ніж у нормі ( $8,77 \pm 0,55$  і  $7,07 \pm 0,565$ ;  $p < 0,001$ ). Різниця між цими показниками теж достовірна. У  $77 \pm 7$  хворих на вузловий зоб і  $45 \pm 8\%$  хворих на рак щитовидної залози цей показник вище 6,6 ( $p < 0,01$ ), що є специфічною ознакою вузлового зоба.

Таким чином при ІЛШОЕ нижче 1,7, ІЛГ нижче 5,16 та ІЗ нижче 6,6 у хворих з вузловим новоутворенням щитовидної залози діагностують рак щитовидної залози, а якщо одержані значення вище встановлених – міжвузловий зоб.

Спосіб ілюструють наступні приклади:

1. Хвора Бурцева В.В., 57 років, госпіталізована в хірургічне відділення ОКЛ м. Харкова зі скаргами на наявність пухлини на передній поверхні шиї, відчуття придушення. Хворіє протягом 2 років. Об'єктивно: стан хворої задовільний. Артеріальний тиск - 140/90 мм рт. ст.; пульс - 76 ударів за хв. На передній поверхні шиї, у проекції правої частки щитовидної залози визначається пухлиноподібне утворення до 5 см у діаметрі, рухливе при ковтанні, м'якоеластичної консистенції, безболісне. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Встановлено попередній діагноз: вузловий зоб III

ступеня правої частки щитовидної залози, еутиреоїдний стан. У клінічному аналізі крові: гемоглобін – 146 г/л; еритроцити –  $4,8 \times 10^{12}/л$ ; лейкоцити –  $5,35 \times 10^9/л$ ; паличкоядерні нейтрофіли - 4%; сегментоядерні нейтрофіли - 55%; еозинофіли - 1%; базофіли - 0%; лімфоцити - 40,2%; моноцити - 5%; ШОЕ – 14 мм/м. Виходячи з отриманих даних, розраховані індекси: ІЛШОЕ=5,62, ІЛГ=6,7, ІЗ=12,32, що підтвердило діагноз. Хвора оперована. При гістологічному дослідженні видаленої частки щитовидної залози вузловий колоїдний зоб. 2. Хвора Ковальцова Г.А., 60 років, госпіталізована в хірургічне відділення ОКЛ м. Харкова зі скаргами на наявність пухлини на передній поверхні шиї, відчуття придушення, сиплий голос. Хворіє протягом 1,5 років. Об'єктивно: стан хворої задовільний. Артеріальний тиск - 150/90 мм рт. ст.; пульс – 80 ударів за хв. На передній поверхні шиї, у проекції правої частки щитовидної залози, визначається пухлиноподібне утворення до 6,5 см у діаметрі, рухливе при ковтанні, твердо-еластичної консистенції, безболісне. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Встановлено попередній діагноз: вузловий зоб III ступеня правої частки щитовидної залози, еутиреоїдний стан. У клінічному аналізі крові: гемоглобін – 150 г/л; еритроцити –  $4,6 \times 10^{12}/л$ ; лейкоцити –  $6,2 \times 10^9/л$ ; паличкоядерні нейтрофіли - 2%; сегментоядерні нейтрофіли - 7,8%; еозинофіли - 1%; базофіли - 9%; лімфоцити - 16%; моноцити - 3%; ШОЕ – 25 мм/м. Виходячи з отриманих даних, розраховані індекси: ІЛШОЕ=4,0, ІЛГ=1,8, ІЗ=5,8, що дозволило запідозрити рак щитовидної залози. Хвора оперована. При гістологічному дослідженні видаленої частки щитовидної залози виявлено палілярно-фолікулярний рак щитовидної залози.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---