



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **38017** (13) **U**  
(51) **МПК (2006)**  
**A61B 5/00**  
**G01N 33/53**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГІПОТИРЕОЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЛІТНЬОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ**

1

(21) u200804625

(22) 10.04.2008

(24) 25.12.2008

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) ТОДОРІКО ЛІЛІЯ ДМИТРІВНА, UA

(73) БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ, UA

(57) Спосіб прогнозування розвитку гіпотиреозу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку шляхом оцінки рівня тиреотропного гормону та антитиреоїдних антитіл, який **відрізняється** тим, що проводять визначення початкового рівня тиреотропного гормону в крові та розраховують ризик розвитку гіпотиреозу за формулою:

2

$\ln\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1 \times \ln(\text{ТТГ}) + 0,027 + \text{вік} (+1,79)$ ,  
де

P - ризик розвитку гіпотиреозу;

$b_0$  та  $b_1$  - математична доведена емпірична величина, яка залежить від рівня тиреотропного гормону у крові обстежуваного пацієнта, причому при рівні ТТГ < 2 мМО/л,  $b_0 = -5,02$ ;  $b_1 = 0,3$ , а при рівні ТТГ  $\geq 2$  мМО/л,  $b_0 = -6,38$ ;  $b_1 = 1,97$ ;

$\ln(\text{ТТГ})$  - натуральний логарифм рівня тиреотропного гормону;

0,027 - емпірично встановлений коефіцієнт перерахунку;

вік - вік обстежуваного хворого,

при цьому число 1,79 додають при підвищеному рівні антитіл до щитоподібної залози.

Корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана в пульмонології, ендокринології, геронтології, терапії та інших галузях клінічної медицини для прогнозування перебігу синдрому тиреоїдної дисфункції у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку.

Аналіз даних наукової літератури засвідчує поширеність тиреоїдної дисфункції і, зокрема гіпотиреозу, з віком. I. Szabolcs і співав. (1997) вивчали частоту субклінічного гіпотиреозу у людей літнього та старечого віку, що проживають у регіонах з різним споживанням йоду. За даними цих дослідників, помірний йодний дефіцит не супроводжується збільшенням поширеності субклінічного гіпотиреозу. Слід зазначити, що під субклінічним гіпотиреозом розуміють мінімально виражену форму саме первинного, а не центрального гіпотиреозу. Результати отриманих нами досліджень засвідчують достатньо високу частоту розповсюдженості гормональної дисфункції щитоподібної залози та порушення функціональної активності тиреотропного гормону гіпофізу при хронічних обструктивних захворюваннях легень у пацієнтів літнього та старечого віку.

Відомий спосіб прогнозування ризику розвитку гіпотиреозу серед дорослого населення, (Turbridge

W.M., Evered D.C. et al., 1977). Суть способу полягає в тому, що ризик розвитку гіпотиреозу безпосередньо залежить від початкового рівня тиреотропного гормону. Основним недоліком цього способу є те, що прогнозується ризик розвитку гіпотиреозу тільки у популяції практично здорових осіб жіночої статі старше 40 років, відсутній аналіз щодо впливу позитивного титру антитіл до тиреопероксидази на ризик розвитку тиреоїдної дисфункції.

Найбільш близьким до способу, що заявляється, є спосіб прогнозування розвитку гіпотиреозу за оцінкою рівня тиреотропного гормону у порівнянні до антитиреоїдних антитіл (Turbridge W.M., Evered D.C., Hall R. et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham Survey // Clin. Endocrinol. - 1977. - Vol.7. - P.481-493). Спосіб-прототип здійснюється наступним чином. В осіб старших 40 років проводять дослідження вмісту тиреотропного гормону та антитиреоїдних антитіл. Ризик виникнення гіпотиреозу у 40-річної жінки за умови виявлення у неї підвищеного рівня тиреотропного гормону у поєднанні з підвищеним титром антитіл до щитоподібної залози становить 4,3% за рік, при ізольованому підвищенні рівня тиреотропного гормону - 2,6% за рік, а при ізольованому підвищенні рівня антитиреоїдних

(13) **U**

(11) **38017**

(19) **UA**

антитіл - всього 2,1% за рік. Діагностику субклінічного гіпотиреозу здійснюють на основі встановлення нормального рівня тироксину і помірного підвищення рівня тиреотропного гормону (від 5,01 до 10МОД/л при нормі 0,4-5МОД/л). Рівень трийодтироніну практичного значення не має. Відомо, що при гіпотиреозі спостерігається тенденція до більш пізнього зниження рівня трийодтироніну порівняно з тироксином. У частини хворих на гіпотиреоз рівень трийодтироніну може бути навіть дещо підвищеним внаслідок компенсаторної активації периферійного дейодування тироксину у біологічно активніший трийодтиронін у тканинах. Необхідним дослідженням для визначення тиреоїдної функції є визначення рівня тиреотропного гормону гіпофіза з використанням високочутливих імунотропних методів (Г.А. Герасимов, 1998). Недоліками прототипу є те, що на сьогодні, відсутніми є відомості щодо прогнозування розвитку тиреоїдної дисфункції з формуванням біохімічних та клінічних ознак гіпотиреозу у пацієнтів літнього та старечого віку при хронічних обструктивних захворюваннях легень.

Нами пропонується рішення, що усуває вказані недоліки.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалити спосіб прогнозування розвитку гіпотиреозу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку шляхом вимірювання рівня тиреотропного гормону та розрахунку показника ризику розвитку гіпотиреозу для забезпечення об'єктивної оцінки із вчасним виявленням біохімічних ознак тиреоїдної дисфункції в таких пацієнтів, своєчасною консультацією ендокринолога з призначенням відповідної терапевтичної, в разі необхідності, корекції.

Поставлене завдання вирішується тим, що в спосіб прогнозування гіпотиреозу у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку шляхом оцінки рівня тиреотропного гормону та тиреоїдних антитіл до тиреопероксидази з використанням сучасних, імунферментних методів дослідження, згідно до корисної моделі, проводять визначення початкового рівня тиреотропного гормону в крові та розраховують ризик розвитку клінічно маніфестного гіпотиреозу за формулою.

Спільними ознаками корисної моделі та прототипу є те, що для прогнозування розвитку гіпотиреозу в хворих на хронічні обструктивні захворювання легень оцінюють рівень тиреотропного гормону. Корисна модель відрізняється від прототипу тим, що початковий рівень тиреотропного гормону визначається високоінформативними сучасними, III покоління, імунотропними тестами, надалі розраховується ризик розвитку гіпотиреозу за формулою  $P = b_0 + b_1 \times \ln(\text{ТТГ}) + 0,027 + \text{вік} \times (1,79)$ . Число 1,79 додають при підвищеному рівні антитіл до щитоподібної залози. При рівні  $\text{ТТГ} < 2 \text{ мМО/л}$ ,  $b_0 = -5,02$ ;  $b_1 = 0,3$ . При рівні  $\text{ТТГ} \geq 2 \text{ мМО/л}$ ,  $b_0 = -6,38$ ;  $b_1 = 1,97$ .

Визначення термінів:

Хронічні обструктивні захворювання легень - мультифакторне хронічне запальне захворювання бронхів, яке характеризується не повністю зворотнім обмеженням прохідності дихальних шляхів і має неухильно прогресуючий характер, асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на шкідливі частки або гази, головним чином, у зв'язку із палінням, призводить до мукоциліарної дисфункції, структурних та функціональних змін у бронхах і паренхімі легень з наступним їх ремоделюванням і формуванням ускладнень.

Субклінічний гіпотиреоз - клінічний синдром, обумовлений стійким пограничним зниженням рівня тиреоїдних гормонів щитоподібної залози у крові або недостатністю їх біологічного ефекту на тканини-мішені, при якому визначається нормальний рівень тиреоїдних гормонів у поєднанні з помірно підвищеним рівнем тиреотропного гормону. Патогенетично гіпотиреоз поділяється на тканинний (транспортний, периферичний), первинний, вторинний і третинний ().

Тиреоїдна дисфункція - зміни рівнів тиреотропних гормонів щитоподібної залози у плазмі крові у сторону підвищення або зниження відносно контрольних фізіологічних величин.

Теоретичне підґрунтя для використання способу.

Нами пропонується спосіб прогнозування ризику розвитку у хворих на хронічну бронхообструктивну патологію старшого віку маніфестної персистуючої тиреоїдної дисфункції, яка потребує спеціалізованого лікування. Виконане нами дослідження частоти зустрічаємості тиреопатій при ХОЗЛ показало, що в сукупності біохімічні ознаки гіпотиреозу виявлені у 17% випадків, що практично є дещо вищим за показники загальної поширеності цієї патології серед населення старше 60 років Чернівецької області (13,27%). В зв'язку з тим, що між рівнем ТТГ і тироксином існує логарифмічна лінійна залежність, тобто за мінімальних змін вмісту периферичного гормону, при яких рівень тироксину може знаходитися в межах фізіологічних коливань відбуваються значні зміни рівня ТТГ, нами була проаналізована наявність такого логарифмічного зв'язку у пацієнтів з ХОЗЛ літнього та старечого віку. Встановлено, що між рівнем ТТГ та тироксином десяткова логарифмічна залежність зберігається у загальній популяції обстежених нами хворих на ХОЗЛ старшого віку.

В основу корисної моделі були покладена, створена нами, математична комп'ютерна програма, яка використовувала базову модель рівняння натурального логарифма і дозволила спрогнозувати ризик розвитку гіпотиреозу при хронічних обструктивних захворюваннях легень у осіб літнього та старечого віку. Поставлене завдання реалізується шляхом математичного аналізу, з використанням комп'ютерної спеціальної програми, отриманих нами, в результаті клінічного рандомізованого дослідження, показників рівня тиреотропного гормону, наявності чи відсутності позитивного титру антитіл до тиреопероксидази та віку пацієнтів. Взаємовідношення ризику розвитку

гіпотиреозу (P) і початкового рівня тиреотропного гормону подається наступним рівнянням:

$$\ln\{P/(1-P)\} = b_0 + b_1 \times \ln(\text{ТТГ}) + 0,027 \times \text{вік} (+1,79)$$

P – ризик розвитку гіпотиреозу;

$b_0$  та  $b_1$  – математична доведена емпірична величина, яка залежить від рівня тиреотропного гормону у крові обстежуваного пацієнта. При рівні ТТГ < 2 мМО/л,  $b_0 = -5,02$ ;  $b_1 = 0,3$ . При рівні ТТГ ≥ 2 мМО/л,  $b_0 = -6,38$ .

$\ln(\text{ТТГ})$  – натуральний логарифм рівня тиреотропного гормону;

0,027 – емпірично встановлений коефіцієнт перерахунку;

Вік – вік обстежуваного хворого;

Число 1,79 додають при підвищеному рівні антитіл до щитоподібної залози.

Результати математичного аналізу щодо прогнозування ризику розвитку стійкої персистуючої дисфункції щитоподібної залози у пацієнтів літнього та старечого віку при хронічних обструктивних захворюваннях легень з імовірністю формування субклінічного та маніфестного гіпотиреозу засвідчили, що при рівні тиреотропного гормону  $0,136 \pm 0,02$  мМО/л за наявності позитивного титру антитіл до тиреопероксидази, P=13,8% за рік; за умов відсутності позитивного титру вказаних вище антитіл, цей показник складає 2,6% за рік. У випадку, коли рівень тиреотропного гормону у обстежуваної вибірки хворих становить  $1,49 \pm 0,09$  мМО/л, ймовірність розвитку клінічно маніфестних ознак гіпотиреозу становить, при наявності позитивного титру антитіл до тиреопероксидази, 24,7%, а без ознак наявності аутоімунної дисфункції щитоподібної залози, P=5,2%. У випадку підвищеного рівня тиреотропного гормону до  $7,71 \pm 2,14$  у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюваннями легень літнього та старечого віку P був достовірно найвищим і становив, при наявності позитивного титру антитіл – P=80,7%, при їх відсутності – P=41,1%.

Отже, серед хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку найчастіше трапляється тиреоїдна дисфункція з біохімічними і частково клінічними ознаками субклінічного гіпотиреозу. Однак, у випадку наявності бронхообструктивної патології слід пам'ятати, що вже наявний субклінічний гіпотиреоз може бути не діагностований по вмісту тиреотропного гормону у крові, якщо хворий отримує глюкокортикоїди. У такій підгрупі пацієнтів доцільною є рекомендація щодо проведення щорічного обстеження хворих на предмет виявлення безсимптомної тиреоїдної дисфункції.

Спосіб прогнозування розвитку гіпотиреозу у хворих з хронічними обструктивними захворюваннями легень літнього та старечого віку здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу хронічного обструктивного захворювання легень у обстежуваній рандомізованій вибірці, шляхом проведення імуноферментного аналізу, вивчаються показники рівня тиреотропного гормону гіпофіза, вільних тиреоїдних гормонів (тироксину та трийодтироніну), показник їх периферичної

конверсії, наявність позитивного титру антитіл до тиреопероксидази.

Можливість розвитку гіпотиреозу прогнозують за формулою:  $P = b_0 + b_1 \times \ln(\text{ТТГ}) + 0,027 \times \text{вік} (+1,79)$ . Число 1,79 додають при підвищеному рівні антитіл до щитоподібної залози. При рівні ТТГ < 2 мМО/л,  $b_0 = -5,02$ ;  $b_1 = 0,3$ . При рівні ТТГ ≥ 2 мМО/л,  $b_0 = -6,38$ ;  $b_1 = 1,97$ .

Якщо отриманий показник P знаходиться в межах референтних коливань до 10%, ризик розвитку гіпотиреозу у осіб старшого віку є мінімальним, такі пацієнти не потребують моніторингу тиреоїдної функції та рівня ТТГ; якщо рівень ТТГ коливається в межах від 15 до 30%, таким пацієнтам слід проводити щорічний моніторинг рівня ТТГ та вільного тироксину у плазмі крові. У випадку, коли P є більшим за 30%, є необхідним, проведення хворим на ХОЗЛ літнього та старечого віку моніторингу тиреоїдної функції та рівня ТТГ кожні 6 місяців та додаткового визначення рівня антитіл до тиреопероксидази, сонографічного дослідження щитоподібної залози; призначення консультації ендокринолога, щодо визначення подальшої терапевтичної тактики у випадку встановленого, взаємобтяжучого перебіг основного захворювання, синдрому тиреоїдної патології.

Приклад практичного використання способу.

Нами було обстежено 356 хворих на хронічні обструктивні захворювання легень літнього та старечого віку. У цих пацієнтів встановлено виражену тиреоїдну дисфункцію у вигляді різноспрямованого вмісту рівнів тиреоїдних гормонів та тиреотропного гормону гіпофізу: у 10,5% випадків він був меншим за норму, в межах коливань індивідуальних фізіологічних величин він спостерігався у 81,4% випадків, високий рівень спостерігався у 8,1% пацієнтів обстежуваної вибірки хворих старшого віку з хронічними обструктивними захворюваннями легень. Відповідно ризик розвитку гіпотиреозу в кожній з досліджуваних груп при рівні ТТГ нижчому за  $0,136 \pm 0,02$  мМО/л, становив: P=2,6% на рік при відсутності позитивного титру АТ-ТПО та P=13,8% при їх наявності. При рівні ТТГ в межах індивідуальних фізіологічних значень ( $1,49 \pm 0,09$  мМО/л), P становив 5,2% при відсутності наявності позитивного титру АТ-ТПО та 24,7% при їх наявності. При високому рівні АТ-ТПО та 80,7% при їх наявності. Отже ризик розвитку гіпотиреозу у цій групі хворих є доведеним і потребує відповідної корекції.

Слід зазначити, що в осіб з підвищеним вмістом рівня тиреотропного гормону частота наявності високого титру позитивних тиреоїдних антитіл виявлялася частіше ніж в осіб з нормальним його рівнем.

Таким чином, створений спосіб прогнозування ризику розвитку клінічно оформленого гіпотиреозу у пацієнтів літнього та старечого віку при хронічних обструктивних захворюваннях легень, за результатами нашого дослідження, дозволяє стверджувати, що у пацієнтів з хронічним синдромом бронхообструкції з підвищеним рівнем тиреотропного гормону, частка якого складала серед нашої

рандомізованої вибірки 8,1% на тлі наявності позитивного титру антитіл до тиреопероксидази (10,3% випадків) є найвищим і складає 80,7% за рік, тобто на кожних 100 хворих - 80 має імовірність формування супутнього гіпотиреозу, що потребує відповідної медикаментозної корекції та консультації ендокринолога з розробкою індивідуальної лікувальної тактики.

Технічний результат: використання способу, що заявляється, дозволяє своєчасно встановити ступінь розвитку гіпофункції щитоподібної залози у хворих літнього та старечого віку, провести необхідну терапевтичну корекцію, що дозволить покращити перебіг основного захворювання, поліпшити якість життя та знизити ризик розвитку ускладнень у пацієнтів старшого віку.