



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105318**

(13) **U**

(51) МПК

**G01N 33/48** (2006.01)

**G01N 33/483** (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

(21) Номер заявки: **u 2015 09648**

(22) Дата подання заявки: **06.10.2015**

(24) Дата, з якої є чинними  
права на корисну  
модель: **10.03.2016**

(46) Публікація відомостей  
про видачу патенту: **10.03.2016, Бюл.№ 5**

(72) Винахідник(и):

**Тронько Микола Дмитрович (UA),  
Замотаєва Галина Анатоліївна (UA),  
Степура Наталія Миколаївна (UA),  
Захарченко Тамара Федорівна (UA),  
Гулеватий Сергій Васильович (UA)**

(73) Власник(и):

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ  
ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН  
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАЦІОНАЛЬНОЇ  
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",  
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114 (UA)**

**(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ГЕМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ ЛІКУВАННЯ РАДІОАКТИВНИМ ЙОДОМ**

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували лікування радіоактивним йодом, що включає дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові, причому напередодні радіойодотерапії та через 6 діб, 1 і 6 місяців після прийому ізотопу визначають абсолютну та відносну кількість лімфоцитів та базофілів і при достовірному їхньому зниженні абсолютної та відносної кількості лімфоцитів та базофілів відносно вихідних значень (до введення фармпрепарату) прогнозують можливість розвитку гематологічних захворювань у віддалені строки.

**UA 105318 U**



Корисна модель стосується медицини, зокрема гематології, ендокринології, онкології і може бути використана для прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували терапевтичні дози йоду-131.

Радіойодотерапія є обов'язковим компонентом протоколу лікування диференційованого раку щитовидної залози. Існувала думка, що через високу органотропність йоду-131 його радіаційний вплив на організм в цілому незначний. Дослідження останніх років змінили уявлення про повну безпеку проведення радіойодотерапії. Згідно з розрахунками, в тому числі з використанням біологічних методів дозиметрії, встановлено, що середні еквівалентні дози опромінення клітин кісткового мозку та периферичної крові при введенні терапевтичних доз йоду-131 складають 0,32-0,54 Гр. З кожним наступним курсом відбувається акумуляція поглинутих доз, які за 6-7 курсів радіойодотерапії можуть сягати 3-3,5 Гр [Biologic dosimetry in thyroid cancer patients after repeated treatments with iodine-131 / R. M'TKacher, M. Schlumberger, J. D. Legal [et al.] // J. Nucl. Med.-1998. - N 39(5). - P. 825-929].

За даними аналізу пошуку патентної документації способів прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували лікування радіоактивним йодом, не виявлено. Способи, що виявлені стосуються зміни стану гематологічної системи при дії зовнішнього опромінення.

Відомий спосіб раннього діагностування тяжкості радіаційних уражень за гематологічними показниками - визначають кількість лімфоцитів периферичної крові в перші 8-12 годин після опромінення, при цьому при зменшенні їх кількості до  $1.1 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$  (10 % від норми) діагностують вкрай тяжку форму гострої променевої хвороби [Пат. № 19640U Україна, МПК G01N33/483. Оpubл. 15.12.2006, Бюл. № 12].

Проте, даний спосіб придатний для діагностування ризику розвитку гострої променевої хвороби та оцінки ступеня її важкості і є непридатним для оцінки дії на гемопоєз опромінення радіонуклідами, що не дає можливості говорити про ризики розвитку в майбутньому гематологічних захворювань.

Відомий спосіб оцінки вражаючих ефектів радіаційних факторів в організмі людини шляхом дослідження клітинних елементів периферичної крові, зокрема, підраховують кількість нормальних дискоїдних і трансформованих еритроцитів у відсотках до загальної кількості еритроцитів. При їх кількості відповідно 62 % і 38 % роблять висновок про відсутність впливу радіаційних факторів, при зниженні перших від 61 % до 50 % і збільшенні других від 39 % до 50 % відмічають низький ступінь впливу радіації; при зниженні дискоїдних еритроцитів від 49 % до 38 % і збільшенні трансформованих від 51 % до 62 % відмічають значний ступінь впливу радіації; при зниженні дискоїдних до 38 % і підвищенні трансформованих до 62 % - відмічають небезпеку для життя. Спосіб дозволяє підвищити точність оцінки уражуючих ефектів радіаційних факторів, але не дає повного уявлення про вплив радіації на весь клітинний склад периферичної крові [З.№93012927А Російська Федерація, МПК G01N33/48, опубл. 27.03.1996].

Також, відомий спосіб детекції генетичної нестабільності в лімфоцитах крові онкологічних хворих при променевої терапії, що включає цитогенетичне визначення загальної частоти клітин з абераціями, утворення мікроядер, яке проводять у культурі лімфоцитів до і після радіаційного впливу. Спосіб може бути використаний для оцінки радіаційних ефектів у онкологічних хворих [Пат. 6039 U UA, МПК 7 G01N33/49, опубл. 15.04.05 бюл. № 4]. Спосіб є малодоступним, складним за виконанням та вимагає достатньо великих коштів.

Відомий і спосіб дослідження впливу радіойодотерапії у хворих на рак щитовидної залози на генетичні зміни лімфоцитів периферичної крові, генотоксичний ефект  $^{131}\text{I}$ . Спосіб полягає у застосуванні цитогенетичного методу, за допомогою якого виявляють хромосомні аберації лімфоцитів [Cytogenetic damage after 131-iodine treatment for hyperthyroidism and thyroid cancer. A study using the micronucleus test / S. Gutierrez, E. Carbonell, P. Galofre [et al.] // Eur. J. Nucl. Med.-1999. - V. 26, № 12. - P. 1589-1596].

Проте, такі цитогенетичні зміни лімфоцитів свідчать лише про ймовірність функціональної неповноцінності клітин імунної системи та можуть гинути шляхом апоптозу і елімінуватися з крові. До того ж спосіб потребує достатньо великих коштів і є складним за виконанням.

В основу даної корисної моделі поставлено задачу розробити спосіб прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували лікування радіоактивним йодом за виявленням змін деяких елементів лейкоцитарного складу периферичної крові, що дозволить інформативно прогнозувати ризик розвитку гематологічних захворювань у даних хворих на тиреоїдний рак після проведення радіойодотерапії. Спосіб простий у виконанні та доступний.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі, що включає дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові, згідно з даною корисною моделлю, напередодні радіойодотерапії та

через 6 діб, 1 і 6 місяців після прийому ізотопу визначають абсолютну та відносну кількість лімфоцитів та базофілів і при достовірному їхньому зниженні абсолютної та відносної кількості лімфоцитів та базофілів відносно вихідних значень (до введення фармпредпарату) прогнозують можливість розвитку гематологічних захворювань у віддалені строки.

- 5 Це стало можливим завдяки виконаним авторами дослідженням визначення зміни лейкоцитарного складу периферичної крові у хворих на рак щитовидної залози до та в різні строки після проведення радіойодотерапії: на 6 добу, через 1 та 6 місяців. За отриманими, в результаті проведеної роботи даними встановлено, що у хворих прооперованих з приводу карциноми щитовидної залози, після проведення радіойодотерапії спостерігаються різного
- 10 ступеня зміни лейкоцитарного складу крові порівняно з вихідними значеннями, які наведені в таблиці.

Таблиця

Тип клітин		Контроль	До РИТ	Строк після радіойодотерапії			
				6 доба	1 міс.	3 міс.	6 міс.
Лейкоцити		5,52±0,19	5,44±0,33	4,76±0,26	3,88±0,27 <sup>b</sup>	4,88±0,33	5,55±0,32
П/я нейтрофіли	%	1,89±0,31	2,00±0,22	2,17±0,32	2,18±0,47	1,05±0,26 <sup>b</sup>	2,15±0,33
	абс	0,10±0,01	0,11±0,02	0,17±0,07	0,08±0,01	0,05±0,01 <sup>b</sup>	0,16±0,06
С/я нейтрофіли	%	58,18±1,64	52,67±2,22	58,47±1,86 <sup>b</sup>	60,26±2,46 <sup>b</sup>	59,55±2,16 <sup>b</sup>	58,18±1,64
	абс	3,22±0,17	2,95±0,27	2,87±0,22	2,41±0,23	2,93±0,27	3,22±0,17
Еозинофіли	%	2,04±0,44	2,44±0,19	2,17±0,32	1,85±0,41	1,64±0,51	1,55±0,36
	абс	0,11±0,02	0,12±0,03	0,10±0,01	0,07±0,01 <sup>b</sup>	0,08±0,02	0,08±0,02
Базофіли	%	0,43±0,10	1,06±0,21	0,90±0,16	0,55±0,11 <sup>b</sup>	0,75±0,23	0,20±0,11 <sup>b</sup>
	абс	0,02±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01	0,02±0,01 <sup>b</sup>	0,03±0,01 <sup>b</sup>	0,02±0,006 <sup>b</sup>
Моноцити	%	6,07±0,54	5,08±0,34	4,96±0,41	7,78±0,88 <sup>b</sup>	5,73±0,81	4,55±0,47
	абс	0,34±0,03	0,28±0,02	0,24±0,02	0,44±0,14	0,27±0,03	0,26±0,06
Лімфоцити	%	31,39±1,63	37,48±2,23	31,35±1,45 <sup>b</sup>	28,24±2,05 <sup>b</sup>	31,41±2,01 <sup>b</sup>	35,25±2,02
	абс	1,73±0,10	1,95±0,12	1,43±0,06 <sup>b</sup>	1,04±0,08 <sup>b</sup>	1,51±0,12 <sup>b</sup>	1,70±0,23

Примітка: b - достовірно відносно до вихідних значень. Загальна кількість лейкоцитів ( $\times 10^9/\text{л}$ ) та лейкоцитарний склад (відносна % та абсолютна кількість  $\times 10^9/\text{л}$ ) у хворих на рак щитовидної залози ( $M \pm m$ )

- 15 Як видно з наведених у таблиці даних, у хворих на рак щитовидної залози у різні строки після проведення радіойодотерапії спостерігаються різного ступеня зміни лейкоцитарного складу периферичної крові. Проте, зміни деяких наведених в таблиці показників є помірними і через 6 місяців після опромінення їх кількість відновлюється. Нами доведено, що за дії радіойоду найбільших змін у порівнянні з вихідними значеннями зазнає абсолютна від
- 20 (1,95±0,12) $\times 10^9/\text{л}$  до (1,04±0,08) $\times 10^9/\text{л}$  та відносна від (37,48±2,23)% до (28,24±2,05)% кількість лімфоцитів; абсолютна від (0,06±0,01) $\times 10^9/\text{л}$  до (0,02±0,006) $\times 10^9/\text{л}$  та відносна від (1,06±0,21)% до (0,20±0,11)% базофілів. Достовірність цих даних підтверджена на 62 % хворих. З таких хворих формують групи ризику розвитку гематологічних захворювань з метою спостереження за ними та проведення в разі необхідності лікувальних заходів.

Спосіб здійснюється таким чином.

- 25 У хворих на рак щитовидної залози до та в різні строки після проведення радіойодотерапії у венозній гепаринізованій крові, взятій натще загальноприйнятим методом визначають кількість лейкоцитів і лейкоцитарну формулу. Мазки крові забарвлювали за Паппенгеймом із використанням фосфатного буферу (рН 6,85). Диференційований підрахунок лейкоцитів різних типів проводять на 200 клітинах, напередодні радіойодотерапії та через 6 діб, 1 і 6 місяців після
- 30 прийому ізотопу і визначають абсолютну та відносну кількість лімфоцитів та базофілів. При виявленні достовірного зниження абсолютної та відносної кількості лімфоцитів та базофілів відносно вихідних значень, тобто до проведення радіойодотерапії, прогнозують можливість розвитку гематологічних захворювань у віддалені строки.

Приклад.

- 35 Хворий П.О.В., 1986 року народження, діагноз - папілярна карцинома щитовидної залози, метастази в лімфовузлах шийи зліва. Після оперативного лікування 19.01.2012 року пацієнт отримав 1 курс радіойодотерапії -17.03.2012 року, активність йоду-131-3815 МБк. На 6 добу та через 1 і 6 місяців після введення лікувальної дози йоду-131 пацієнту виконано дослідження з визначення змін лейкоцитарного складу крові за розробленим способом. Результати

дослідження у порівнянні з вихідними значеннями були такими: відносна кількість лімфоцитів на 6 добу та через 1 і 6 міс. становила відповідно 42 %, 30 % і 16, % проти 42 %; абсолютна кількість -  $1,84 \times 10^9/\text{л}$ ,  $0,87 \times 10^9/\text{л}$  та  $1,05 \times 10^9/\text{л}$  проти  $2,31 \times 10^9/\text{л}$ ; відносна кількість базофілів на 6 добу та через 1 і 6 місяців становила відповідно 2,0 %, 0 і 0 проти 4; абсолютна кількість -  $0,008 \times 10^9/\text{л}$  та 0 і 0 проти  $0,22 \times 10^9/\text{л}$ , що свідчить про суттєві зміни складу клітин периферичної крові. Хворого зараховано в групу ризику розвитку гематологічних захворювань. Через 3 роки у хворого було виявлено вторинний мієлодиспластичний синдром.

Таким чином, спосіб прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували лікування радіоактивним йодом є ефективним та інформативним, що дозволяє рекомендувати даний спосіб для впровадження в медичних закладах ендокринологічного та гематологічного профілю.

#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування ризику розвитку гематологічних захворювань у хворих на рак щитовидної залози, які отримували лікування радіоактивним йодом, що включає дослідження лейкоцитарного складу периферичної крові, який **відрізняється** тим, що напередодні радіойодотерапії та через 6 діб, 1 і 6 місяців після прийому ізотопу визначають абсолютну та відносну кількість лімфоцитів та базофілів і при достовірному їхньому зниженні абсолютної та відносної кількості лімфоцитів та базофілів відносно вихідних значень (до введення фармпрепарату) прогнозують можливість розвитку гематологічних захворювань у віддалені строки.

---

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601