



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86808** (13) **U**
(51) МПК (2013.01)
A61B 10/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2013 08991	(72) Винахідник(и): Білоглазов Володимир Олексійович (UA), Кулагіна Юлія Юліївна (UA), Гордієнко Андрій Іванович (UA), Гаспарян Михайло Володимирович (UA)
(22) Дата подання заявки: 17.07.2013	
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.01.2014	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2014, Бюл.№ 1	(73) Власник(и): ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ С.І.ГЕОРГІЄВСЬКОГО", бульвар Леніна, 5/7, м. Сімферополь, 95006 (UA)
	(74) Представник: Плотнікова Марина Анатоліївна, реєстр. №290

(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБУ

(57) Реферат:

Спосіб прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу включає дослідження в периферичній крові антитіл і визначення показника ризику рецидиву тиреотоксикозу. Визначають антиендотоксиніві антитіла класів А, М, G в крові - Анти-ЕТ IgA, Анти-ЕТ IgM, Анти-ЕТ IgG, антиендотоксиніві антитіла класу А в слині - Анти-ЕТ IgsA, рецептори на моноцитах і гранулоцитах - CD14 і LPS-Fits, далі розраховують ризик рецидиву тиреотоксикозу (PPT) за формулою. При значенні показника PPT від -3 до -1 прогнозують імовірне виникнення у хворого рецидиву тиреотоксикозу в найближчі два роки, при значенні PPT від -1 до 1 визначають ризик виникнення рецидиву у хворого як мінімальний.

UA 86808 U

Корисна модель належить до медицини, а конкретно, до ендокринології і лабораторної діагностики, а також може використовуватися для прогнозування перебігу дифузного токсичного зобу.

За прототип вибраний спосіб прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу (Бубнов А.Н., Кузьмичев А.С., Трунин Е.М. Возникновение рецидивного токсического зоба // Проблемы эндокринологии. - 2002. - Т.48, № 1. - С. 21-25), який заключається в тому, що досліджують в периферичній крові антитіла та обчислюють відносний ризик виникнення тиреотоксикозу за формулою $RR = F_n(1 - F_k) / F_k(1 - F_n)$, де RR - показник ризику рецидиву, F_n - фракція носіїв антитіл у групі хворих, F_k - фракція носіїв антитіл у групі контролю, при цьому найвищий ризик визначений у пацієнтів з високим титром тиреостимулюючих імунoglobulinів більше, ніж +19,6, при поєднанні високого рівня антитіл до рецептора тиреотропного гормону і наявності генетичної схильності до дифузного токсичного зобу підвищується ризик розвитку післяопераційного рецидиву, особливо у пацієнтів молодого віку.

Ознаками, які співпадають із суттєвими ознаками запропонованого способу, є: дослідження в периферичній крові антитіл і визначення показника ризику рецидиву тиреотоксикозу.

Причинами, що перешкоджають досягненню очікуваного технічного результату (підвищення точності прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу), є: інвазивність внаслідок неодноразового дослідження концентрації тиреостимулюючих імунoglobulinів, і визначення антигенів HLA-B8 і HLA-DR3, знижена точність прогнозування рецидиву внаслідок того, що використання тиреостатиків у лікуванні дифузного токсичного зобу може супроводжуватися інверсією титру антитіл до рецептора тиреотропного гормону (коли серопозитивний пацієнт із носія антитіл до рецепторів тиреотропного гормону стає серонегативним пацієнтом).

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу-прототипу шляхом визначення стану антиендотоксичного імунітету, яке включає проведення аналізу показників гуморального (Анти-ЛПС-IgA, Анти-ЛПС-IgM, Анти-ЛПС-IgG і Анти-ЛПС-sIgA) і клітинного (експресію LPS-Fits і CD14 рецепторів на моноцитах і гранулоцитах крові) його ланок у хворих на дифузний токсичний зоб, дозволить досягти очікуваного технічного результату, тобто підвищити точність і інформативність прогнозування рецидиву.

Поставлена задача рішається тим, що в способі прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу, що включає дослідження в периферичній крові антитіл і визначення показника ризику рецидиву тиреотоксикозу, згідно корисної моделі, визначають антиендотоксинів антитіла класів А, М, G в крові - Анти-ЕТ IgA, Анти-ЕТ IgM, Анти-ЕТ IgG, антиендотоксинів антитіла класу А в слині - Анти-ЕТ IgsA, рецептори на моноцитах і гранулоцитах - CD14 і LPS-Fits, далі розраховують ризик рецидиву тиреотоксикозу (PPT) за формулою:

$$PPT = -0,004 \times x_1 + 2,7 \times x_2 + 0,7 \times x_3 + 2,08 \times x_4 + 1,6 \times x_5 + 7,6 \times x_6 + 3,3 \times x_7 + 9,5 \times x_8 + (-8,96),$$

де x_1 - показник експресії CD14 рецепторів моноцитів,

x_2 - показник експресії CD14 рецепторів гранулоцитів,

x_3 - показник експресії LPS-Fits рецепторів моноцитів,

x_4 - показник експресії LPS-Fits рецепторів гранулоцитів,

x_5 - показник рівня Анти-ЕТ IgA,

x_6 - показник рівня Анти-ЕТ IgM,

x_7 - показник рівня Анти-ЕТ IgG,

x_8 - показник рівня Анти-ЕТ IgsA, і при значенні показника PPT від -3 до -1 прогнозують імовірне виникнення у хворого рецидиву тиреотоксикозу в найближчі два роки, при значенні PPT від -1 до 1 визначають ризик виникнення рецидиву у хворого як мінімальний.

Спосіб виконують наступним чином.

Кров збирають із вени хворого натще в 8 годин ранку в дві пробірки по 5 мл. В першу пробірку збирають цільну кров у співвідношенні з цитратом натрію 1:5. Із другої пробірки отримують плазму загальноприйнятим методом. Кров досліджують у той же день.

Також в стерильний епіндорф збирають слину хворого. Концентрацію антиендотоксинів антитіл у сироватці крові визначають методом твердофазного ІФА, а як антиген використовують ліпополісахарид грамнегативної ентеробактерії *Escherichia coli* K30 ("Serva", Німеччина). Ліпополісахарид - зв'язуючий потенціал моноцитів і гранулоцитів периферичної крові визначають методом проточної лазерної цитофлуориметрії, використовуючи як флуоресцентний зонд кон'югат LPS-Fits.

Визначають антиендотоксинів антитіла класів А, М, G в крові - Анти-ЕТ IgA, Анти-ЕТ IgM, Анти-ЕТ IgG. Також визначають антиендотоксинів антитіла класу А в слині - Анти-ЕТ IgsA. Визначають рецептори на моноцитах і гранулоцитах CD14 і LPS-Fits, які обчислюють методом проточної лазерної цитофлуориметрії, використовуючи як флуоресцентний зонд кон'югат LPS-Fits.

Одержані кількісні значення концентрацій досліджуваних речовин підставляють у формулу, за допомогою якої розраховують показник ризику рецидиву тиреотоксикозу (PPT):

$$PPT = b_1 \times x_1 + b_2 \times x_2 + \dots + b_8 \times x_8 + (-8,962)$$

де x_1 - x_8 - показники досліджуваних хворих; b_1 - b_8 - коефіцієнти дискримінантної функції.

У ході проведення дискримінантного аналізу показників 87 досліджуваних хворих були знайдені значення коефіцієнтів (констант).

У табл. наведені коефіцієнти дискримінантної функції.

Визначають показник PPT - ризику рецидиву тиреотоксикозу:

$$PPT = -0,004 \times x_1 + 2,7 \times x_2 + 0,7 \times x_3 + 2,08 \times x_4 + 1,6 \times x_5 + 7,6 \times x_6 + 3,3 \times x_7 + 9,5 \times x_8 + (-8,96),$$

де x_1 - показник експресії CD14 рецепторів моноцитів,

x_2 - показник експресії CD14 рецепторів гранулоцитів,

x_3 - показник експресії LPS-Fits рецепторів моноцитів,

x_4 - показник експресії LPS-Fits рецепторів гранулоцитів,

x_5 - показник рівня Анти-ET IgA,

x_6 - показник рівня Анти-ET IgM,

x_7 - показник рівня Анти-ET IgG,

x_8 - показник рівня Анти-ET IgsA, і при значенні показника PPT від -3 до -1 прогноують імовірне виникнення у хворого рецидиву тиреотоксикозу в найближчі два роки, при значенні PPT буде від -1 до 1 - ризик виникнення рецидиву у хворого мінімальний.

Підставляючи значення досліджуваних показників x_1 - x_8 чергового хворого в формулу оцінюють його належність до однієї із груп: "з рецидивом" - якщо значення PPT = від -3 до -1 або "без рецидиву" - якщо значення PPT = від -1 до 1.

Досягнута точність прогнозування таким методом становить 84,4 %, що є дуже задовільною.

Для спрощення оцінки прогнозування рецидиву у конкретних хворих, одержані за допомогою дискримінантного аналізу дані, були розподілені на 2 групи: 1-а група з негативним значенням функції, а 2-а група з позитивним її значенням. Після визначення достовірності рецидиву при такому розподілі видно, що у випадку, якщо значення дисперсної функції негативно, то достовірність рецидиву становить 0,7, тобто 70 %, а у випадку, якщо значення дисперсної функції позитивно, то ймовірність рецидиву становить 0,05, відповідно, 5 %.

Застосування заявленого способу дозволяє підвищити точність і спростити прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу, а також комплексно оцінити стан антиендотоксичного захисту організму.

Використання даного способу в клінічній практиці дозволить провести заходи з профілактики рецидиву цієї хвороби при призначенні пацієнтам адекватного патогенетичного лікування.

Приклади конкретного виконання заявляемого способу.

Приклад 1.

Хвора Д., 29 років, звернулась в клініку зі скаргами на тремтіння в тілі, серцебиття в спокої, підвищену дратівливість. Вище перелічені скарги з'явилися упродовж останніх 5 місяців. Щитовидна залоза при пальпації збільшена в розмірах, еластичної консистенції, однорідна. Відмічаються позитивні очні симптоми. ЧСС - 105 в 1 хвилину. При лабораторному обстеженні: ТТГ - 0,12 мкМО/мл, св. Т4-87 нмоль/л, АТ-рТТГ - 27,61 МО/л.

Хворій проведена діагностика заявляемым способом.

Визначені: рівень антиендотоксичних рецепторів CD14 на моноцитах - 12,89 ум. од. флуор., CD14 на гранулоцитах - 0,80 ум. од. флуор., LPS-Fits на моноцитах - 2,23 ум. од. флуор., LPS-Fits на гранулоцитах - 1,14 ум. од. флуор., рівні антиендотоксичних антитіл: Анти-ET IgA-0,358 од. опт. щіл., Анти-ET-M - 0,095 од. опт. щіл., Анти-ET-G-0,431; Анти-ЛПС-sIgA-0,102.

Обчислений показник PPT:

$$PPT = -0,004 \times 12,9 + 2,7 \times 0,8 + 0,7 \times 2,23 + 2,08 \times 1,14 + 1,6 \times 0,36 + 7,6 \times 0,09 + 3,3 \times 0,43 + 9,5 \times 0,102 + (-8,96) = 0,8,$$

тобто визначений ризик виникнення рецидиву у хворої як мінімальний. Після проведення відповідної терапії хвора виписана в задовільному стані, протягом 2 років спостереження стан хворої залишався без погіршень.

Приклад 2.

Хвора А., 36 років, звернулась у клініку зі скаргами на серцебиття, підвищену дратівливість, схуднення на 8 кг за 5 місяців. Щитовидна залоза при пальпації збільшена в розмірах, еластичної консистенції, безболісна. Відмічаються позитивні очні симптоми. ЧСС - 110 в 1 хвилину. При лабораторному обстеженні: ТТГ - 0,04 мкМО/мл (при нормі 0,2-3,4 мкМЕ/мл), св. Т4-79 нмоль/л (при нормі 10-23 нмоль/л), АТ-рТТГ - 41,6 МО/л (при нормі до 1,75 МО/л). При УЗД щитовидної залози: об'єм правої частки залози - 35,26 см³, об'єм лівої частки 36,15 см³, контури рівні, структура однорідна, ехогенність підвищена. Проведена діагностика

запропонованим способом. Визначені: рівень антиендотоксिनних рецепторів: CD14 на моноцитах - 15,82 ум. од. флуор; CD14 на гранулоцитах - 0,78 ум.од.флуор; LPS-Fits на моноцитах - 1,75 ум. од. флуор.; LPS-Fits на гранулоцитах - 1,30 ум. од. флуор.; рівень антиендотоксिनних антитіл: Анти-ЕТ IgA-0,071 од. опт. щіл., Анти-ЕТ IgM-0,068 од. опт. щіл.; Анти-ЕТ IgG-0,162, Анти-ЕТ IgsA-0,051.

Обчислений показник PPT:

$PPT = -0,004 \times 15,8 + 2,7 \times 0,8 + 0,7 \times 1,75 + 2,08 \times 1,3 + 1,6 \times 0,07 + 7,6 \times 0,07 + 3,3 \times 0,2 + 9,5 \times 0,05 + (-8,96) = -1,23$, тобто прогноують імовірне виникнення у хворої рецидиву тиреотоксикозу в найближчі два роки.

Після проведення відповідної терапії хвора виписана в задовільному стані. Протягом 1,5 років стан хворої залишався без погіршень, коли після перенесеного стресу з'явилися скарги на тремтіння в тілі, серцебиття хвора звернулася до ендокринолога, при обстеженні: ТТГ - 0,02 мкМО/мл (при нормі 0,2-3,4 мкМО/мл), св. Т4-68 нмоль/л (при нормі 10-23 нмоль/л), АТ-рТТГ - 36,7 МО/л (при нормі до 1,75 МО/л). При УЗД щитовидної залози: об'єм правої частки залози - 29,36 см³, об'єм лівої частки 31,23 см³, контури рівні, структура однорідна, ехогенність підвищена. Діагностований рецидив дифузного токсичного зобу.

Застосування даного способу дозволяє підвищити точність і інформативність прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу.

Таблиця

Показники	Коефіцієнти
CD14 моноцити	-0,004
CD14 гранулоцити	2,725
LPS Fits моноцити	0,711
LPS Fits гранулоцити	2,085
Анти-ЕТ IgA	1,597
Анти-ЕТ IgM	7,614
Анти-ЕТ IgG	3,271
Анти-ЕТ gSA	9,504

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування рецидиву дифузного токсичного зобу, що включає дослідження в периферичній крові антитіл і визначення показника ризику рецидиву тиреотоксикозу, який **відрізняється** тим, що визначають антиендотоксинні антитіла класів А, М, G в крові - Анти-ЕТ IgA, Анти-ЕТ IgM, Анти-ЕТ IgG, антиендотоксинні антитіла класу А в слині - Анти-ЕТ IgsA, рецептори на моноцитах і гранулоцитах - CD14 і LPS-Fits, далі розраховують ризик рецидиву тиреотоксикозу (PPT) за формулою:

$PPT = -0,004 \times x_1 + 2,7 \times x_2 + 0,7 \times x_3 + 2,08 \times x_4 + 1,6 \times x_5 + 7,6 \times x_6 + 3,3 \times x_7 + 9,5 \times x_8 + (-8,96)$, де

x_1 - показник експресії CD14 рецепторів моноцитів,
 x_2 - показник експресії CD14 рецепторів гранулоцитів,
 x_3 - показник експресії LPS-Fits рецепторів моноцитів,
 x_4 - показник експресії LPS-Fits рецепторів гранулоцитів,
 x_5 - показник рівня Анти-ЕТ IgA,
 x_6 - показник рівня Анти-ЕТ IgM,
 x_7 - показник рівня Анти-ЕТ IgG,
 x_8 - показник рівня Анти-ЕТ IgsA,

і при значенні показника PPT від -3 до -1 прогноують імовірне виникнення у хворого рецидиву тиреотоксикозу в найближчі два роки, при значенні PPT від -1 до 1 визначають ризик виникнення рецидиву у хворого як мінімальний.

Комп'ютерна верстка С. Чулій

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

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