



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92112** (13) **U**
(51) МПК
G01N 33/49 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2014 03464</p> <p>(22) Дата подання заявки: 04.04.2014</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.07.2014</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.07.2014, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Криворучко Ігор Андрійович (UA), Гончарова Наталя Миколаївна (UA), Тесленко Микола Миколайович (UA), Тесленко Сергій Миколайович (UA), Свирепо Павло Васильович (UA), Тонкоглас Олександр Аркадійович (UA), Арсен'єв Олександр Володимирович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022 (UA)</p> <p>(74) Представник: Євтушенко Тамара Григорівна</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

(57) Реферат:

Спосіб диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози включає біохімічне дослідження проби крові. В пробі крові визначають рівень білірубіну прямого та вміст лімфоцитів.

UA 92112 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до хірургії та онкології, і може бути використаною для диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

5 Диференційна діагностика хронічного панкреатиту (ХП) і раку підшлункової залози (ПЗ) є однією із самих складних і важливих проблем хірургічної панкреатології. Особлива важливість проблеми пов'язана з тим, що рак ПЗ виявляється у хворих, що страждають ХП, який розцінюється на сьогоднішній день як передракове захворювання [Лебедева Н.Ф. Современные аспекты дифференциальной диагностики хронического панкреатита и рака поджелудочной железы: автореф. дисс. канд. мед. наук / Н.Ф. Лебедева. - Москва, 1996; Хронический панкреатит у лиц пожилого возраста - риск рака поджелудочной железы / Л.Б. Лазебник, Л.В. Винокурова, Н.И. Яшина и др. // Клиническая геронтология. - 2013. - Т. 19, № 3-4. - С. 14-22; 10 Ветшев П.С. Механическая желтуха: причины и диагностические подходы (лекция) / П.С. Ветшев // Анналы хирургической гепатологии. - 2011. - Т. 16, № 3. - С. 50-57]. Низька виявляємість раку ПЗ на тлі ХП у резектабельній фазі вказує на незадовільність існуючих алгоритмів і програм диференційної діагностики цієї категорії хворих.

В останнє десятиліття широко впроваджувалися в клінічну практику сучасні методи діагностики стану ПЗ - ультразвукове дослідження (УЗД), спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія (ЕРХПГ), черезшкірна пункція ПЗ під контролем УЗД, дослідження 20 панкреатичного соку, імуноцитохімічне та біохімічне дослідження крові тощо. Нові перспективи в поліпшенні якості диференційної діагностики пухлинних і запальних захворювань ПЗ, а також прогнозування їхнього перебігу відкрив імуноцитохімічний метод. Відомо, що високу інформативність у діагностиці раку ПЗ мають пухлинні маркери. Використання пухлинних маркерів у практиці проводиться, як правило, хаотично й дотепер відсутня чітка програма які 25 пухлини повинні контролюватися маркерами, а для яких локалізацій динаміка досліджень недоцільна. Відсутні чітко розроблені алгоритми сполучення застосування онкомаркерів і не встановлена їхня роль у прогнозуванні резектабельності пухлини, а також місце в комплексній диференційній діагностиці пухлинних і хронічних запальних захворювань ПЗ. Стабільно широко для діагностики захворювань ПЗ використовують біохімічні дослідження крові. Результати 30 біохімічних досліджень панкреатичного соку та крові є загальноприйнятим стандартом в діагностичних заходах [Еремина Е.Ю. Онкомаркеры в гастроэнтерологической практике (обзор) / Е.Ю. Еремина, Ю.Н. Кондратенко // Медицинский альманах. - 2011. - № 2. - С. 45-48; Теломераза - новый универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы / А. Черноусов, Т. Хоробрых, Т. Мусиев и др. // Врач. - 2011. - № 12. - С. 64-68; 35 Хронический панкреатит у лиц пожилого возраста - риск рака поджелудочной железы / Л.Б. Лазебник, Л.В. Винокурова, Н.И. Яшина и др. // Клиническая геронтология. - 2013. - Т. 19, № 3-4. - С. 14-22]. Кожний з цих діагностичних методів недостатньо розширив можливість сучасного радикального лікування, недостатньо знизив актуальність проблеми диференційного діагнозу пухлинних і запальних захворювань ПЗ як на ранніх, так і на пізніх стадіях. Таким чином, 40 поліпшення результатів диференційної діагностики ХП і раку ПЗ є перспективним напрямком хірургічної панкреатології.

У зв'язку з вищевикладеним, в основу корисної моделі поставлено задачу розширення арсеналу ефективних та простих способів диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози.

45 Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози, що включає біохімічне дослідження проби крові, згідно з корисною моделлю, в пробі крові визначають рівень білірубину прямого та вміст лімфоцитів, одержані значення вводять в формули:

50
$$Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,42 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,4 \times \text{"Вік"},$$

$$Y_{\text{рак ПЗ}} = -18 + 0,0083 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,36 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,44 \times \text{"Вік"},$$
де $Y_{\text{ХП}}$ - діагноз хронічного панкреатиту, $Y_{\text{рак ПЗ}}$ - діагноз раку підшлункової залози, а диференційний діагноз встановлюють за більшим значенням функції.

Технічний ефект корисної моделі, а саме розширення арсеналу ефективних та простих способів диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози, 55 обумовлений синергізмом показників, що визначають, властивостями функцій, які використовують для статистичної обробки, та кількісними значеннями одержаних розрахунків.

Спосіб виконують наступним чином: в пробі крові пацієнта з клінічними ознаками захворювання ПЗ визначають рівень білірубину прямого та вміст лімфоцитів. Одержані значення 60 вводять в формули: $Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,42 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,4 \times \text{"Вік"}$ та $Y_{\text{рак ПЗ}} = -18 + 0,0083 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,36 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,44 \times \text{"Вік"}$, де $Y_{\text{ХП}}$ - діагноз хронічного

панкреатиту, $Y_{\text{рак ПЗ}}$ - - діагноз раку підшлункової залози. Диференційний діагноз встановлюють за більшим значенням функції.

Ефективність способу доказана експериментально.

5 Були використані дані результатів хірургічного лікування 118 хворих, серед яких 51 (43,2 %) хворий був із ХП і 67 (56,8 %) хворих з раком ПЗ. Була створена комп'ютерна база даних результатів обстеження цих хворих з використанням 31 клініко-лабораторного показника досліджень панкреатичного соку та крові і результатів інструментальних досліджень (рентгенографія стравоходу, шлунка й дванадцятипалої кишки, УЗД, СКТ, ендоскопічна езофагогастродуоденоскопія, ЕРХПГ, МРТ, черезшкірна черезпечінкова холангіографія).

10 У біохімічних параметрах крові відзначали виражені зміни, що свідчать про розвиток у хворих печінкової недостатності. Мінімальний рівень загального білірубіна був 84 мкмоль/л, максимальний - 346 мкмоль/л. Також низьким був рівень альбуміну сироватки крові, що свідчило про глибоке пригнічення білковосинтетичної функції печінки. Відомо, що біліарна гіпертензія й розвиток холангіту супроводжуються некрозом гепатоцитів, маркером чого є підвищення рівня аланінамінотрансферази, що відзначалося у всіх пацієнтів з механічною жовтяницею, причому в 72 % відзначене підвищення цього показника в 3 і більше рази. Підвищення лужної фосфатази також було відзначено у всіх хворих. Протромбіновий індекс менш 75 % був в 75 %, а фібриноген менш 3 г/л - в 50 % пацієнтів. Анемія (рівень гемоглобіну менш 90 г/л) виявлена в 20 % хворих, лейкоцитоз із зсувом вліво визначався в 33 % випадків, що свідчило про розвиток холангіту різного ступеня тяжкості. В 20 % обстежуваних хворих була виявлена тромбоцитопенія.

25 Був проведений аналіз 31 параметра обстеження хворого методами описової статистики. Порівняння вірогідності розходжень центральних тенденцій у показниках для двох розглянутих груп показало, що вони не однорідні за віковим складом. Так у групі з раком ПЗ вік хворих ($61,5 \pm 1,4$ років) був значимо більшим за критерієм Манна-Уїтні ($p=0,00024$), чим у групі хворих із ХП ($52,2 \pm 2$ років). З урахуванням цієї обставини припустили, що зміна ряду показників може бути пов'язана не стільки з розвитком раку ПЗ, а й за віком пацієнтів. Тому були сформовані однорідні за віком групи, які включали 47 хворих із ХП і 53 - з раком ПЗ. Проведений аналіз показав, що значимі ($p < 0,05$) розходження в групах між показниками були виявлені (критерій Манна-Уїтні) тільки для 9 досліджуваних показників (табл. 1).

Таблиця 1

Значення показників ($M \pm m$), які значимо різняться в групах хворих із ХП і раком ПЗ

Показники	Хронічний панкреатит ($n_1=47$)	Рак ПЗ ($n_2=53$)
	$M \pm m$	$M \pm m$
1	2	3
Сегментоядерні нейтрофіли, %	$63,06 \pm 1,46$	$68,45 \pm 1,34$
Лімфоцити, %	$26 \pm 1,38$	$20,08 \pm 1,32$
Білок у сечі, г/л	$0,105 \pm 0,03$	$0,3 \pm 0,09$
Фібриноген А, Од	$4 \pm 0,31$	$4,65 \pm 0,3$
Білірубін загальний, ммоль/л	$49,54 \pm 11,2$	$144,3 \pm 17,32$
Білірубін прямий, моль/л	$22,76 \pm 6,93$	$87,68 \pm 12,2$
Білірубін непрямої, ммоль/л	$25,57 \pm 5,32$	$57,4 \pm 7,6$
Глюкоза крові, ммоль/л	$5,34 \pm 0,23$	$7,05 \pm 0,85$
Діаметр холедоха, мм	$8,93 \pm 0,75$	$12,1 \pm 0,8$

Важливо відзначити, що виявлені розходження не були обумовлені віковим складом розглянутих груп (за віком вони однорідні), а винятково особливостями протікання захворювань.

35 При побудові системи діагностування ймовірності наявності у хворого ХП або раку ПЗ використовували різні статистичні методи: дискримінантний аналіз, дерева класифікації, логіт-регресія та ін. Як виявилось, найбільш відповідним методом для даної структури даних є дискримінантний аналіз. При цьому була досягнута висока точність апостеріорної класифікації (табл. 2) навіть при використанні тільки трьох показників: прямий білірубін, лімфоцити і вік хворих.

40

Точність апостеріорної класифікації методом дискримінантного аналізу

	Матриця класифікації: ряди (спостережувані групи; колонки (прогнозовані групи.		
	відсоток правильних, %	ХП	Рак ПЗ
ХП	74,5	38	13
Рак ПЗ	82,1	12	55
Усього	78,8	50	68

5 При цьому скорочення числа предикторних показників до трьох було обумовлено їх мультиколінеарністю (високим рівнем кореляційних зв'язків), наприклад: загальний - прямий - непрямий білірубін - діаметр холедоха), і прагненням зменшити число предикторів при збереженні точності прогнозу.

Діагностування ймовірності наявності у хворого ХП або раку ПЗ здійснювалося після обчислення класифікаційних функцій, які обчислювались

10 за формулами: $Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,42 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,4 \times \text{"Вік"};$ $Y_{\text{рак ПЗ}} = -18 + 0,0083 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,36 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,44 \times \text{"Вік"}.$

Вибір групи (ХП або рак ПЗ) попередньо визначався, виходячи з виявлення більшого значення класифікаційної функції.

Порядок показників у класифікаційних функціях відповідає внеску кожного предиктора в процес класифікації.

15 Точність отриманої моделі прогнозу була перевірена на тестовій вибірці з 20 хворих (8 - рак ПЗ, 12 - ХП). Точність моделі прогнозування склала 74 % на тестовій вибірці, що підтверджує ефективність способу, що заявляється.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

20

Спосіб диференційної діагностики хронічного панкреатиту та раку підшлункової залози, що включає біохімічне дослідження проби крові, який **відрізняється** тим, що в пробі крові визначають рівень білірубіну прямого та вміст лімфоцитів, одержані значення вводять в формули:

25

$Y_{\text{ХП}} = -16,75 - 0,0035 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,42 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,4 \times \text{"Вік"},$
 $Y_{\text{рак ПЗ}} = -18 + 0,0083 \times \text{"Білірубін прямий"} + 0,36 \times \text{"Лімфоцити"} + 0,44 \times \text{"Вік"},$
де $Y_{\text{ХП}}$ - діагноз хронічного панкреатиту, $Y_{\text{рак ПЗ}}$ - діагноз раку підшлункової залози, а диференційний діагноз встановлюють за більшим значенням функції.

Комп'ютерна верстка Д. Шеврун

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