



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61492

(13) A

(51) 7 G01N33/487

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ БІЛІАРНИХ ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А

1

2

(21) 2003021303

(22) 13 02 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Єлоєва Заліна Володимирівна, Пархоменко Людмила Костянтинівна, Сулима Тетяна Миколаївна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб диференційної діагностики біліарних порушень у дітей, які перехворіли на вірусний ге-

патит А, шляхом дослідження дуоденального вмісту, який відрізняється тим, що визначають біохімічні, біофізичні, цитологічні та бактеріологічні показники і проводять математичну обробку одержаних показників з визначенням алгоритму класифікації та при належності їх до класу з найбільшою функцією діагностують відповідний варіант біліарних порушень (холестатичний, запальний+холестатичний, холестатичний+літотенний або запальний+холестатичний+літотенний)

Винахід відноситься до медицини, а саме до педіатрії, гастроентерології та інфекційних хвороб, і може бути використаним для диференційної діагностики біліарних порушень у наслідках вірусних гепатитів у дітей.

Широко використовують ехоскопічний спосіб діагностики біліарної патології у дітей, у відповідності з яким дослідження проводять за допомогою ультразвукового діагностичного апарату. Дітей обстежують натще. За вікові показники приймають показники ехоскопічних досліджень органів черевної порожнини (І.І. Балашова, В.Г. Бородулін, І.Г. Синіпкін, Н.Г. Завьялова, "Ультразвуковая диагностика патологии гепатобилиарной системы у детей", 1999). Ехо-ознаками внутрішньопечінкового холестази є розширення холангіол, дрібнозерниста інфільтрація паренхіми та перибіліарна інфільтрація. Основною ознакою внутрішньоміхурового холестази є холепатія (неоднорідний застійний зміст у вигляді "пластівців" жовчі, крапкові ехо-структури підвищеної акустичної щільності - так званий "сладж" - феномен, щільний опад у пристінковому просторі жовчного міхура), протокового - розширення міхурового протоку або холедо-ху. До ознак запалення відносяться стовщення та ущільнення стінок жовчного міхура та жовчних протоків (поза- і внутрішньопечінкових). Ознаками літотенезу є конкременти в порожнині жовчного міхура або жовчних протоках.

Цей спосіб констатує, реєструє вже сформовану біліарну патологію у вигляді холециститу, холангіту, холелітазу, однак не диференціює ранні, ініціальні біліарні порушення.

Відомі біохімічні способи індикації біліарної патології (Б.І. Шупутко, "Болезни печени и почек", 1993), у відповідності з якими у дітей досліджують сироватку крові (5мл). Дітей обстежують натщесерце. Сироватковими індикаторами холестази вважаються підвищення активності лужної фосфатази та γ-глутаміл-транспептидази, збільшення рівня β-ліпопротеїдів, загального холестерину, сумарних жовчних кислот, фосфоліпідів, тригліцеридів, прямої фракції білірубину, до індикаторів запалення відносяться пзпер-γ-глобулінемія, збільшення показника тимолової проби, зменшення сулемового титру - в порівнянні з нормативними показниками.

Цей спосіб має невисоку інформативність, є неспецифічним, оскільки зазначені показники змінюються при холестазі та запаленні будь-якого походження, незалежно від топіки процесу, а літотенні явища не відображаються зовсім.

В якості прототипу вибраний спосіб діагностики біліарних порушень, в якому досліджують жовч, одержану при дуоденальному зондуванні, та визначають в ній компоненти ліпідного комплексу (А.М. Ногаллер, "Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей", 1991). Цей спосіб надає можливість диференціювати мінімальні (ранні) біліарні порушення - холестатичні, запальні, літотенні, коли ехоскопічні ознаки ще відсутні, а біохімічні сироваткові індикатори також не визначаються. Високий рівень ліпідного комплексу, який виражається в збільшенні загальної молярної концентрації та підвищенні рівня окремих біохімічних компо-

(13) A

(11) 61492

(19) UA

ментів жовчі (загального холестерину, сумарних жовчних кислот, фосфоліпідів, загального білірубину тощо) свідчить про наявність внутрішньоміхурового та внутрішньопечінкового холестаза. Зменшення загальної молярної концентрації з відповідним зниженням рівня окремих компонентів ліпідного комплексу свідчить про наявність запальних явищ у біліарній системі. Зміна нормального співвідношення компонентів жовчної міцели в бік збільшення рівня холестерину та зменшення солюбілізуючих його субстанцій - жовчних кислот і фосфоліпідів, що відображається в підвищенні літогенних індексів і зниженні - холатохолестеринового коефіцієнту, свідчить про наростання літогенного потенціалу.

До причин, які перешкоджають досягненню необхідної технічної мети, відноситься обмеженість результатів біохімічних досліджень, оскільки вони не відображають біофізичні, цитологічні та бактеріологічні властивості жовчі, у зв'язку з чим цей спосіб непридатний для скринінгу ранніх біліарних порушень.

В основу винаходу поставлена задача удосконалення способу диференційної діагностики біліарних порушень у дітей, які перехворіли на вірусний гепатит А, в якому за рахунок створення математичного алгоритму досягається можливість визначення біліарного порушення в залежності від преваючого патогенетичного чинника.

Поставлена задача вирішується в способі диференційної діагностики біліарних порушень у дітей, які перехворіли на вірусний гепатит А, шляхом дослідження дуоденального вмісту, згідно з винаходом визначають біохімічні, біофізичні, цитологічні та бактеріологічні показники жовчі, проводять математичну обробку одержаних показників і при належності їх до класу з найбільшою функцією діагностують відповідний варіант біліарних порушень.

Було створено базу даних з 63 хворих, на якій за допомогою дискримінантного аналізу побудована модель, яка дозволяє передбачити, до якої сукупності порушень належить та чи інша дитина.

Побудована математична модель міжгрупової дискримінації правильно класифікує 96,83% випадків і є репрезентативною. Запропонований математичний алгоритм класифікації належності обстеженого об'єкта до однієї з чотирьох виділених діагностичних груп.

Слід мати на увазі, що біліарні порушення у

наслідках вірусних гепатитів у початкових стадіях можуть не мати класичних проявів, як і присутній у всіх випадках холестаза.

Тому обстеженню в цьому напрямку повинні підлягати всі діти-реконвалесценти зтяжених або хвилеподібних варіантів вірусних гепатитів.

Заявлений спосіб діагностики здійснюють наступним чином у дітей-реконвалесцентів зтяжених або хвилеподібних варіантів вірусних гепатитів у жовчі шляхом дуоденального зондування визначають ряд параклінічних показників і використовують системний підхід до аналізу одержаних результатів. Системний підхід проводиться за допомогою факторного, регресійного, дисперсійного та дискримінантного методів аналізу. Виділені та інтерпретовані головні фактори, які інтегрально характеризують роль різних систем у розвитку патологічних порушень. За допомогою статистичної комп'ютерної програми "Statgraphics Plus 3.0" була побудована факторна модель. Рівень інформаційної значущості факторних навантажень початкових перемінних, які входять у виділені фактори, був вибраний нами $\geq 0,4$.

Таблиця 1 містить характеристики 3-х виділених дискримінантних функцій. Як видно з приведених цифр, для розв'язання діагностичної задачі достатньо використати дві дискримінантні функції F1 і F2, на які сумарно приходить 88,9% дисперсії інформації, що міститься в перемінних величинах. Про добру дискримінуючу здатність вибраних нами функцій свідчать і значення групових центрів (таблиця 2).

Як випливає з приведених даних, дискримінантна функція F1 найкращим чином розподіляє хворих першої (ізолювані холестатичні порушення) та третьої (сумісні холестатичні+літогенні зміни), другої (сумісні холестатичні+запальні) та четвертої (комбіновані холестатичні+запальні+літогенні прояви) груп, тоді як дискримінантна функція F2 ефективна для розподілу хворих першої та другої, третьої та четвертої груп.

Відповідно до таблиці 3, перемінні, що мають більше значення коефіцієнта, вносять більший внесок у дискримінацію об'єктів за даною функцією.

Алгоритм класифікації складається з розрахунку 4-х класифікуючих функцій по формулах

$$\text{Функція 1} = -18,58 + 2,71 * \text{МФ}_A - 2,6 * \text{ФЗ}_A + 0,61 * \text{МФ}_B + 4,08 * \text{ДК}_B + 7,21 * \text{ФЗ}_B - 0,68 * \text{ФСЖ}_B + 1,5 * \text{МКЛ}_B + 5,74 * \text{РК}_B - 0,73 * \text{зХС}_B - 0,11 * \text{сЖК}_B - 0,008 * \text{ФЛ}_B + 0,01 * \text{ЗБ}_B - 1,12 * 1,12 * \text{МФ}_C - 3,21 * \text{ДК}_C - 6,1 * \text{ФЗ}_C - 2,03 * \text{МКЛ}_C + 2,07 * \text{РК}_C + 0,7 * \text{зХС}_C + 0,35 * \text{сЖК}_C + 0,38 * \text{ФЛ}_C + 0,003 * \text{ЗБ}_C,$$

де А - дуоденальна порція жовчі, В - міхурова порція жовчі, С - печінкова порція жовчі, МФ - мікрофлора жовчі, ФЗ - фактори запалення, ДК - дискринія, ФСЖ - фазовий склад жовчі, МКЛ - механізм кристалізації ліпідів, РК - реакція коагуляції, зХС - загальний холестерин, сЖК - сумарні жовчні кислоти, ФЛ - фосфоліпіди, ЗБ - загальний білірубин,

$$\text{Функція 2} = -21,28 - 6 * \text{МФ}_A - 3,54 * \text{ФЗ}_A + 12,3 * \text{МФ}_B + 2,48 * \text{ДК}_B + 7,24 * \text{ФЗ}_B - 0,34 * \text{ФСЖ}_B + 2,76 * \text{МКЛ}_B + 7,9 * \text{РК}_B - 0,45 * \text{зХС}_B - 0,22 * \text{сЖК}_B + 0,093 * \text{ФЛ}_B - 0,0006 * \text{ЗБ}_B - 2,92 * \text{МФ}_C - 0,31 * \text{ДК}_C - 2,93 * \text{ФЗ}_C - 3,16 * \text{МКЛ}_C + 0,13 * \text{РК}_C + 0,02 * \text{зХС}_C + 0,19 * \text{сЖК}_C + 0,74 * \text{ФЛ}_C + 0,01 * \text{ЗБ}_C,$$

$$\text{Функція 3} = -32,88 - 4,59 * \text{МФ}_A - 2,38 * \text{ФЗ}_A + 8,56 * \text{МФ}_B - 2,38 * \text{ДК}_B + 11,35 * \text{ФЗ}_B + 7,36 * \text{ФСЖ}_B + 1,89 * \text{МКЛ}_B + 4,93 * \text{РК}_B - 0,57 * \text{зХС}_B - 0,2 * \text{сЖК}_B + 0,08 * \text{ФЛ}_B + 0,01 * \text{ЗБ}_B - 3,19 * \text{МФ}_C + 0,76 * \text{ДК}_C - 9,17 * \text{ФЗ}_C - 4,2 * \text{МКЛ}_C + 5,28 * \text{РК}_C + 1,51 * \text{зХС}_C - 0,009 * \text{сЖК}_C + 0,28 * \text{ФЛ}_C + 0,01 * \text{ЗБ}_C,$$

Таблиця 1

Статистичні характеристики дискримінантних функцій

Дискримінантна функція	Сукупність	Відсоткове відношення інформативності	Канонічна кореляція	Критерій вірогідності
1	5,08	58,82	0,91	0,000
2	2,86	32,09	0,86	0,000
3	0,98	11,02	0,70	0,0182

Таблиця 2

Координати групових центрів у просторі дискримінантних функцій

Номер групи	Перша дискримінантна функція	Друга дискримінантна функція	Третя дискримінантна функція
1	-3,52	0,83	-1,30
2	-1,38	-1,48	1,21
3	1,07	3,15	0,84
4	2,09	-0,80	-0,57

Таблиця 3

Стандартизовані коефіцієнти дискримінантних функцій

Перемінні	Функція 1	Функція 2	Функція 3
МФ _А	-1,25	0,88	-1,19
ФЗ _А	-0,25	0,50	0,15
МФ _В	1,17	-1,15	1,49
ФЗ _В	0,98	0,45	-0,33
ДК _В	-0,37	-1,12	-1,47
ФСЖ _В	0,86	1,12	0,49
МКЛ _В	-0,15	-0,16	0,78
РК _В	0,11	-0,51	0,05
зХС _В	-0,36	0,20	0,74
сЖК _В	-0,71	0,48	0,29
ФЛ _В	0,20	-0,12	0,02
ЗБ _В	-0,50	0,97	-0,17
МФ _С	-0,12	-0,01	-0,42
ФЗ _С	-0,42	-1,26	0,61
ДК _С	0,59	0,01	0,92
МКЛ _С	-0,51	-0,15	-0,55
РК _С	0,20	0,75	-0,07
зХС _С	0,88	-0,17	-1,20
сЖК _С	-0,46	-0,13	-0,30
ФЛ _С	-0,12	-0,43	0,03
ЗБ _С	0,71	-0,41	0,14

Функція 4 = -32,35 - 8,17 * МФ_А - 4,18 * ФЗ_А + 13,46 * МФ_В + 2,93 * ДК_В + 11,08 * ФЗ_В + 2,86 * ФСЖ_В + 1,51 * МКЛ_В + 7,85 * РК_В - 1,44 * зХС_В - 0,39 * сЖК_В + 0,18 * ФЛ_В - 0,004 * ЗБ_В - 2,48 * МФ_С + 0,14 * ДК_С - 5,95 * ФЗ_С - 3,72 * МКЛ_С + 1,87 * РК_С + 3,94 * зХС_С + 0,04 * сЖК_С + 0,77 * ФЛ_С + 0,03 * ЗБ_С

Ми порівнюємо значення одержаних чотирьох функцій і обираємо функцію з найбільшим значенням. Об'єкт буде належати класу з найбільшою класифікаційною функцією.

Приклад. Дівчинка П-ва К, 12 років, надійшла в дитячий інфекційний стаціонар м. Харкова зі скаргами на слабкість, біль у животі, нудоту, неодноразове блювання. Парентеральний анамнез негативний. Спадковість несприятлива з гепатобілярної патології (у дідуся - цироз печінки, а у ба-

бусі - постхолецистектомічний синдром). Об'єктивно: конституція птерстенична, загальний стан середньої тяжкості, самопочуття помірно порушене, шкіра і склери іктеричні, печінка +3,0 нижче правого ребра, нижній край печінки слабкоболісний, щільноеластичної консистенції, малорухомий, круглий, міхурові симптоми позитивні, випорожнення ахолічні, сеча темного кольору.

Комплексне вивчення жовчі: а) бактеріологічне дослідження - УПФ (E. coli) в нативному посіві

у всіх порціях, б) цитологічне дослідження (у прямому світлі та в фазовому контрасті) - опадові елементи, багато слизу, велика кількість усіх видів епітелію (плоского поверхневого, циліндричного дуоденального, покритого міхурового та протокового "сірникового") і лейкоцитів у всіх полях зору, лейкоцити 10-20 в кожному полі зору, в) біофізичне дослідження - МКЛ виражений дисклінаційний і коагуляція різкопозитивна в порціях В і С, г) біохімічне дослідження - зХС_В 7,8мм/л, зХС_С

6,4мм/л, сЖК_В 12,5мм/л, сЖК_С 6,8мм/л, ФЛ_В 4,5мм/л, ФЛ_С 2,15мм/л, ЗБ_В 470мкМ/л, ЗБ_С 360мкМ/л

Розрахований алгоритм класифікації з 4-х функцій. При порівнянні значень одержаних чотирьох функцій ми обираємо функцію з найбільшим значенням. В нашому випадку у дівчинки мають місце комбіновані (холестатичні+запальні+літотенні) порушення

Функція 1=-18,58+2,71-2-2,6-5+0,61-2+4,08-2+7,21-5-0,68-5+1,5-5+5,74-5-0,73-7,8-0,11-12,5-0,008-4,5+0,01-470-1,12-5-3,21-2-6,1-5-2,03-5+2,07-5+0,7-6,4+0,35-6,8+0,38-2,15+0,003-360=-18,58+5,42-13+1,22+8,16+36,05-3,4+7,5+28,7-5-7,1-37-0,04+4,7-5,6-6,42-30,5-11,5+10,3+4,48+2,38+0,82+1,08=14,7

Функція 2=-21,28-6-2-3,54-5+12,3-2+2,48-2+7,24-5-0,34-5+2,76-5+7,9-5-0,45-7,8-0,22-12,5+0,093-4,5-0,0006-470-2,92-2-0,31-2-2,93-5-3,16-5+0,13-5+0,02-6,4+0,19-6,8+0,74-2,15+0,01-360=-21,28-12-17,7+24,6+4,96+36,2-1,7+13,8+39,5-3,51-2,75+0,42-0,28-5,84-0,62-14,65-15,8+0,65+0,13+1,29+1,59+3,6=30,61

Функція 3=-32,88-4,59-2-2,38-5+8,56-2-2,38-2+11,35-5+7,36-5+1,89-5+4,93-5-0,57-7,8-0,2-12,5+0,08-4,5+0,01-470-3,19-2+0,76-2-9,17-5-4,2-5+5,28-5+1,51-6,4-0,009-6,8+0,28-2,15+0,01-360=-32,88-9,18-11,9+17,12-4,76+56,75+36,8+9,45+24,65-4,45-2,5+0,36+4,7-6,38+1,52-45,85-21+26,4+14,59-0,06+0,6+3,6=51,58

Функція 4=-32,35-8,17-2-4,18-5+13,46-2+2,93-2+11,08-5+2,86-5+1,51-5+7,85-5-1,44-7,8-0,39-12,5+0,18-4,5-0,004-470-2,48-2+0,14-2-5,95-5-3,72-5+1,87-5+3,94-6,4+0,04-6,8+0,77-2,15+0,03-360=-32,35-16,34-20,9+28,92+5,86+55,4+14,3+7,55+39,25-11,23-4,67+0,81-1,68-4,96+0,28-29,75-18,6+9,35+25,22+0,27+1,65+10,8=56,78

Дівчинці встановлено діагноз "Хронічний гепатит неуточненої етіології, помірна активність"

За рахунок створення математичного алгоритму диференційної діагностики належності до тих чи інших біліарних порушень досягається можливість визначення біліарного розладу в залежності

від превалюючого патогенетичного чинника. Цей спосіб можливо застосовувати не тільки як диференційно-діагностичний тест біліарних порушень, а також для визначення подальшої тактики терапії та контролю її ефективності