



# ПАТЕНТ

## НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

**№ 47527**

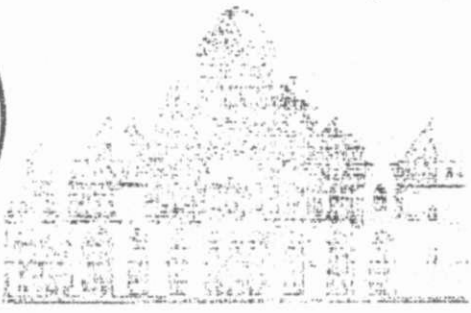
### СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАЗУ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.02.2010.

Голова Державного департаменту інтелектуальної власності

М.В. Паладій



(19) UA

(51) МПК (2009)

G01N 33/00

G01N 33/50

(21) Номер заявки: u 2009 08490

(22) Дата подання заявки: 12.08.2009

(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.02.2010

(46) Дата публікації відомостей про видачу патенту та номер бюлетеня: 10.02.2010, Бюл. № 3

(72) Винахідники:

Литвин Катерина Юрїївна,  
UA,

Суременко Микола

Степанович, UA,

Стекленьова Наталія

Іванівна, UA,

Шевцова Алла Іванівна, UA,

Бразалук Олександр

Захарович, UA,

Губар Ірина Олександрівна,

UA

(73) Власники:

Литвин Катерина Юрїївна,

вул.Янгеля,13,кв.105,

м.Дніпропетровськ, 49089, UA,

Суременко Микола

Степанович,

вул.Котляревського,7,кв.209,

м.Дніпропетровськ, 49081, UA,

Стекленьова Наталія

Іванівна,

вул.Орловська,27,кв.17,

м.Дніпропетровськ, 49052, UA,

Шевцова Алла Іванівна,

пр.Героїв,3,кв.7,

м.Дніпропетровськ, 49027, UA,

Бразалук Олександр

Захарович,

пр.Героїв,67,кв.120,

м.Дніпропетровськ, 49029, UA,

Губар Ірина Олександрівна,

бул.Слави,47,кв.29,

м.Дніпропетровськ, 49126, UA

(54) Назва корисної моделі:

СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАЗУ

(57) Формула корисної моделі:

Спосіб діагностики холестазу, що включає відбір проби сироватки крові, дослідження концентрації  $\beta$ -ліпопротеїдів електрофоретичним шляхом, математичну обробку та оцінку вихідних даних, який відрізняється тим, що додатково у пробі сироватки крові досліджують концентрації ферменту АЛТ печінкового комплексу, білірубіну, холестерину, лужної фосфатази, орозомукоїду, як маркера онкологічних і запальних процесів, шляхом ракетного електрофорезу, з використанням 1 % агарозного гелю, вуглецевого антигену Са-19-9, як специфічного маркера пухлин підшлункової залози, шляхом твердофазного імуноферментного аналізу, вміст середньомолекулярних пептидів, як інтегрального показника ендогенної імуноактивності, за рівнем поглинання середньомолекулярних пептидів у монохроматичному світловому потоці на

довжині хвилі аналізатора 254 нм, після вивільнення сироватки крові від високомолекулярних пептидів і білків за допомогою трихлороцтової кислоти, і центрифугування надосадової рідини, Тимолову пробу, визначають розміри печінки, а також тривалість переджовтяничного періоду, стать і вік клініко-анамнестичним шляхом, при математичній обробці даних обчислюють співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-1, ОР-1а, ОР-3, а оцінку вихідних даних виконують за допомогою балів, при цьому  $\beta$ -ліпопротеїди оцінюють у +5 або -2 бали, при концентрації 60 або > 60 од., фермент АЛТ печінкового комплексу - у +5 або -3 бали, при концентрації 3 або > 3 од., білірубін - у -3 або +2 бали, при концентрації 170 або > 170 мкмоль/л, холестерин - у -2 або +3 бали, при концентрації 8,5 або > 8,5 мкмоль/л, лужну фосфатазу - у -6 або +3 бали, при концентрації 320 або > 320 мкмоль/л, орозомукоїд - у -2 або +5 балів, при його кумуляції 1,6 або > 1,6 г/л, співвідношенню фракції ОР-1 надають +11 або -6 балів, при значенні 60 або > 60 %, співвідношенню фракції ОР-1а надають +4 або -3 бали, при значенні 8 або > 8 %, співвідношення фракції ОР-3 оцінюють у +3 або -5 бали, при значенні 1 або > 1 %, Тимолову пробу - у +10 або -7 балів, при значенні 5 або > 5 од., вміст вуглецевого антигену Са-19-9 - у -2 або +6 балів, якщо його концентрація сягає 400 або > 400 од./мл, середньомолекулярні пептиди - у +7 або -5 бали, якщо їх число дорівнює 0,18 або > 0,18 од. оптичної щільності, розміри печінки - у -3 або +2 бали, якщо їх відхилення від норми сягає 2 або > 2 см, тривалість переджовтяничного періоду - у -3 або +4 бали, при її відповідності 7 або > 7 діб, стать - у +2 або -6 балів, якщо вона чоловіча або жіноча, вік - у -7 або +6 балів, якщо він дорівнює 50 або > 50 років, відповідно, підсумовують бали та діагностують холестаза пухлинного або вірусного ґенезу, якщо сума балів дорівнює +13 або -13 балів, відповідно, або початок розвитку холестазу пухлинного або вірусного ґенезу, якщо сума балів укладається у проміжок від +12 до +1 або від -1 до -12 балів, відповідно.



УКРАЇНА

(19) UA (11) 47527 (13) U

(51) МПК (2009)  
G01N 33/00  
G01N 33/50МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ ХОЛЕСТАЗУ

1

(21) u200908490  
(22) 12.08.2009  
(24) 10.02.2010  
(46) 10.02.2010, Бюл. № 3, 2010 р.(72) ЛИТВИН КАТЕРИНА ЮРІВНА, СУРЕМЕНКО  
МИКОЛА СТЕПАНОВИЧ, СТЕКЛЕНЬОВА НАТА-  
ЛІЯ ІВАНІВНА, ШЕВЦОВА АЛЛА ІВАНІВНА, БРА-  
ЗАЛУК ОЛЕКСАНДР ЗАХАРОВИЧ, ГУБАР ІРИНА  
ОЛЕКСАНДРІВНА(73) ЛИТВИН КАТЕРИНА ЮРІВНА, СУРЕМЕНКО  
МИКОЛА СТЕПАНОВИЧ, СТЕКЛЕНЬОВА НАТА-  
ЛІЯ ІВАНІВНА, ШЕВЦОВА АЛЛА ІВАНІВНА, БРА-  
ЗАЛУК ОЛЕКСАНДР ЗАХАРОВИЧ, ГУБАР ІРИНА  
ОЛЕКСАНДРІВНА(57) Спосіб діагностики холестазу, що включає  
відбір проби сироватки крові, дослідження концен-  
трації  $\beta$ -ліпопротеїдів електрофоретичним шля-  
хом, математичну обробку та оцінку вихідних да-  
них, який відрізняється тим, що додатково у  
пробі сироватки крові досліджують концентрації  
ферменту АЛТ печінкового комплексу, білірубину,  
холестерину, лужної фосфатази, орозомукоїду, як  
маркера онкологічних і запальних процесів, шля-  
хом ракетного електрофорезу, з використанням 1  
% агарозного гелю, вуглецевого антигену Са-19-9,  
як специфічного маркера пухлин підшлункової  
залози, шляхом твердофазного імуноферментного  
аналізу, вміст середньомолекулярних пептидів, як  
інтегрального показника ендогенної інтоксикації, за  
рівнем поглинання середньомолекулярних пепти-  
дів у монохроматичному світловому потоці на до-  
вжні хвилі аналізатора 254 нм, після вивільнення  
сироватки крові від високомолекулярних пептидів і  
білків за допомогою трихлороцтової кислоти, і  
центрифугування надосадової рідини, Тимолову  
пробу, визначають розміри печінки, а також трива-  
лість переджовтняничного періоду, стать і вік кліні-  
ко-анамнестичним шляхом, при математичній об-

2

робці даних обчислюють співвідношення фракцій  
орозомукоїду OP-1, OP-1a, OP-3, а оцінку вихідних  
даних виконують за допомогою балів, при цьому  $\beta$ -  
ліпопротеїди оцінюють у +5 або -2 бали, при кон-  
центрації  $\leq 60$  або  $> 60$  од., фермент АЛТ печінко-  
вого комплексу - у +5 або -3 бали, при концентрації  
 $\leq 3$  або  $> 3$  од., білірубін - у -3 або +2 бали, при  
концентрації  $\leq 170$  або  $> 170$  мкмоль/л, холестерин - у -2  
або +3 бали, при концентрації  $\leq 8,5$  або  $> 8,5$   
мкмоль/л, лужну фосфатазу - у -6 або +3 бали,  
при концентрації  $\leq 320$  або  $> 320$  мкмоль/л, орозо-  
мукоїд - у -2 або +5 балів, при його кумуляції  $\leq 1,6$   
або  $> 1,6$  г/л, співвідношенню фракції OP-1 нада-  
ють +11 або -6 балів, при значенні  $\leq 60$  або  $> 60$  %,   
співвідношенню фракції OP-1a надають +4 або -3  
бали, при значенні  $\leq 8$  або  $\geq 8$  %, співвідношення  
фракції OP-3 оцінюють у +3 або -5 бали, при зна-  
ченні  $\leq 1$  або  $> 1$  %, Тимолову пробу - у +10 або -7  
балів, при значенні  $\leq 5$  або  $> 5$  од., вміст вуглеце-  
вого антигену Са-19-9 - у -2 або +6 балів, якщо його  
концентрація сягає  $\leq 400$  або  $> 400$  од./мл, серед-  
ньомолекулярні пептиди - у +7 або -5 бали, якщо  
їх число дорівнює  $\leq 0,18$  або  $> 0,18$  од. оптичної  
щільності, розміри печінки - у -3 або +2 бали, якщо  
їх відхилення від норми сягає  $\leq 2$  або  $> 2$  см, три-  
валість переджовтняничного періоду - у -3 або +4  
бали, при її відповідності  $\leq 7$  або  $> 7$  діб, стать - у  
+2 або -6 балів, якщо вона чоловіча або жіноча, вік  
- у -7 або +6 балів, якщо він дорівнює  $\leq 50$  або  $> 50$   
років, відповідно, підсумовують бали та діагносту-  
ють холестаза пухлинного або вірусного генезу,  
якщо сума балів дорівнює  $\geq +13$  або  $\leq -13$  балів,  
відповідно, або початок розвитку холестазу пух-  
линного або вірусного генезу, якщо сума балів  
укладається у проміжок від  $\geq +12$  до +1 або від -1  
до  $\leq -12$  балів, відповідноКорисна модель відноситься до медицини, зо-  
крема, до дослідження або аналізу біологічних  
матеріалів шляхом *in vitro*, переважно крові, та  
може бути використаною в інфектології, гастроен-  
терології або хірургії.Відомий спосіб діагностики холестазу, що ґру-  
нтується на відборі порцій жовчі у холедоходуоде-  
нальній, міхуровій та печінковій протоках і наступ-  
ному аналізі вмісту нуклеїнових кислот [1].  
Недоліками способу є замала точність кінцевого

(19) UA (11) 47527 (13) U

результату, адже стан нуклеїнових кислот характеризує лише наявність хронічного гепатиту, що обмежує відрізнєння холестази вірусного ґенезу від пухлинного. Вочевидь, що даний спосіб складний, характер його клініко-інструментальних досліджень інвазивний і травматичний, що при використанні часто збільшує холестаз печінки.

Більш наближеним до дійсної корисної моделі серед об'єктів аналогічного призначення за кількістю істотних ознак є спосіб діагностики холестази, що включає відбір проби сироватки крові, дослідження в ній концентрації  $\beta$ -ліпопротеїдів електрофоретичним шляхом, математичну обробку та оцінку вихідних даних, у відповідності з котрим, з сироватки крові додатково відділяють  $\alpha$ -ліпопротеїди, а виділення  $\alpha$ - і  $\beta$ -ліпопротеїдів здійснюють шляхом гель-електрофорезу, із застосуванням агарозної пластини, при математичній обробці даних знаходять співвідношення їхніх концентрацій у сироватці, а перед оцінкою визначають ступень виразності холестатичного ураження, на основі зіставлення шуканого співвідношення з нормаллю [2]. На відміну від попереднього аналога за цим способом досягають спрощення, що підтверджується оперативністю, атравматичністю та поліпшення інвазивних характеристик. Проте, з-поміж недостатньої кількості оцінних критеріїв, які корелюють з синдромом холестази, точність спосіб залишається недостатньою.

До основи дійсної корисної моделі поставлена задача винайти такий спосіб діагностики холестази, застосування котрого за рахунок збільшення числа діагностичних критеріїв, які корелюють з синдромом холестази, їх вагової кваліфікації за допомогою оцінних балів і диференціювання, сприяє б підвищенню точності.

Поставлена задача вирішується тим, що при використанні у способі діагностики холестази, що включає відбір проби сироватки крові, дослідження концентрації  $\beta$ -ліпопротеїдів електрофоретичним шляхом, математичну обробку та оцінку вихідних даних, відповідно до корисної моделі, додатково у пробі сироватки крові досліджують концентрації ферменту АЛТ печінкового комплексу, білірубіну, холестерину, лужної фосфатази, орозомукоїдів, як маркерів онкологічних і запальних процесів, шляхом ракетного електрофорезу, з використанням 1 % агарозного гелю, вуглецевого антигену Са-19-9, як специфічного маркера пухлин підшлункової залози, шляхом твердофазного імунферментного аналізу, вміст середньомолекулярних пептидів, як інтегрального показника ендогенної інтоксикації, за рівнем поглинання середньомолекулярних пептидів у монохроматичному світловому потоці на довжині хвилі аналізатора 254 нм, після вивільнення сироватки крові від високомолекулярних пептидів і білків за допомогою трихлороцтової кислоти, і центрифугування надосадової рідині, Тимолову пробу, визначають габарити печінки, а також тривалість переджовтяничного періоду, стать і вік клініко-анамнестичним шляхом, при математичній обробці даних обчислюють співвідношення фракцій орозомукоїдів ОР-1, ОР-1а, ОР-3, а оцінку вихідних даних виконують за допомогою балів, при цьому  $\beta$ -ліпопротеїди

оцінюють у +5 або -2 бали, при концентрації  $\leq 60$  або  $> 60$  од, фермент АЛТ печінкового комплексу - у +5 або -3 бали, при концентрації  $\leq 3$  або  $> 3$  од, білірубін - у -3 або +2 бали, при концентрації  $\leq 170$  або  $> 170$  мкмоль/л, холестерин - у -2 або +3 бали, при концентрації  $\leq 8,5$  або  $> 8,5$  мкмоль/л, лужну фосфатазу - у -6 або +3 бали, при концентрації  $\leq 320$  або  $> 320$  мкмоль/л, орозомукоїди - у +5 або -2 бали, при їх кумуляції  $\leq 1,6$  або  $> 1,6$  г/л, співвідношенню фракції ОР-1 привласнюють +11 або -6 балів, при значенні  $\leq 60$  або  $> 60$  %, співвідношенню фракції ОР-1 а надають -3 або +4 бали, при значенні  $\leq 8$  або  $> 8$  %, співвідношення фракції ОР-3 оцінюють у -3 або +4 бали, при значенні  $\leq 1$  або  $> 1$  %, Тимолову пробу - у +10 або -7 балів, при значенні  $\leq 5$  або  $> 5$  од, вміст вуглецевого антигену Са-19-9 - у -2 або +6 балів, якщо його концентрація сягає  $\leq 400$  або  $> 400$  од/мл, середньомолекулярних пептидів - у +7 або -5 бали, якщо їх число дорівнює  $\leq 0,18$  або  $> 0,18$  од оптичної щільності, розміри печінки - у -3 або +2 бали, якщо їх відхилення від норми сягає  $\leq 2$  або  $> 2$  см, тривалість переджовтяничного періоду - у -3 або +4 бали, при її відповідності  $\leq 7$  або  $> 7$  д/б, стать - у +2 або -6 балів, якщо вона чоловіча або жіноча, вік - у -7 або +6 балів, якщо він дорівнює  $\leq 50$  або  $> 50$  років, відповідно, підсумовують бали та діагностують холестаз пухлинного або вірусного ґенезу, якщо сума балів дорівнює  $\geq +13$  або  $\leq -13$  балів, відповідно, або початкову фазу холестази пухлинного або вірусного ґенезу, якщо сума балів укладається у проміжок від  $\geq +12$  до +1 або від -1 до  $\leq -12$  балів, відповідно.

Причинно-наслідковий зв'язок сукупності істотних ознак дійсної корисної моделі з вищезазначеним технічним результатом, тобто зі збільшенням точності діагностування, полягає в наступному.

Збільшення масиву оцінних критеріїв, які корелюють з синдромом холестази, зв'язується із залученням як діагностичних критеріїв ферменту АЛТ печінкового комплексу, білірубіну, холестерину, лужної фосфатази, орозомукоїдів; як маркерів онкологічних і запальних процесів, співвідношень фракцій останніх ОР-1, ОР-1а, ОР-3, Тимолової проби, вуглецевого антигену Са-19-9, як специфічного маркера пухлин підшлункової залози, середніх молекул, як інтегрального показника ендогенної інтоксикації, розмірів печінки, переджовтяничного періоду, у відповідності до статі й віку хворого.

Фермент АЛТ печінкового комплексу (надалі АЛТ), підвищення якого є характерним для ураження печінки, в першу чергу - для вірусних гепатитів. В значно меншій мірі підвищується при патології пухлинного ґенезу. За результатами кореляційного аналізу коефіцієнт сполучення  $\phi = -0,43$ .

Білірубін (БР) - жовчий пігмент, що підвищується при порушенні видільної функції печінки та наявності обструкції жовчовивідних шляхів.

Холестерин (ХР),  $\beta$ -ліпопротеїди ( $\beta$ -ЛП) - маркери при комплексній оцінці холестази, підвищується, як при холестазах вірусного та пухлинного ґенезу. Відносно кореляційного зв'язку з імовіріс-

то ризику наявності онкопатології відповідно  $\varphi = 0,30$  та  $\varphi = -0,32$ .

Лужна фосфатаза (ЛФ) один з найпоширеніших маркерів холестази. Більш суттєво зростає при холестазі пухлинного ґенезу ( $\varphi = 0,44$ )

Орозомукоїд (ОР) - білок гострої фази запалення, підвищення якого є характерним для запального (вірусних гепатитів) та, в більшій мірі, для пухлинного процесу (зокрема, пухлин панкреато-дуоденальної зони). Встановлено більш суттєве зростання при холестазі пухлинного ґенезу ( $\varphi = 0,39$ )

Співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-1, ОР-1а, ОР-3. Зміни мають більшу інформативність та специфічність у порівнянні з вмістом орозомукоїду при оцінці ґенезу патологічного процесу (пухлинний або запальний). За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання імовірності онкопатології при зниженні рівня ОР-3 ( $\varphi = -0,73$ ), ОР-1а  $\varphi = -0,51$  та підвищенні рівня ОР-1 ( $\varphi = 0,36$ )

Тимолова проба (ТП) осадова проба, яка оцінює білково-синтетичну функцію печінки, підвищується при захворюваннях печінки (зокрема, при вірусних гепатитах). Імовірність холестази вірусного ґенезу підвищується при зростанні тимолової проби  $\varphi = -0,69$

Вуглецевий антиген Са-19-9 специфічний маркер пухлин підшлункової залози  $\varphi = 0,33$ , але менш суттєве підвищення також можливо при жовтяниці та холестазі вірусного ґенезу.

Середньомолекулярні пептиди (СМП) інтегральний маркер ендогенної інтоксикації, підвищується в гострому періоді вірусних гепатитів та корелює із ступенем розвитку інтоксикаційного синдрому, значно менше підвищується при пухлинному процесі ( $\varphi = -0,57$ )

Розміри печінки збільшення розмірів спостерігається, як наслідок лімфомакрофагальної інфільтрації при вірусних гепатитах, та, в більшій мірі, у наслідок холестази, зокрема пухлинного ґенезу ( $\varphi = 0,30$ ).

Тривалість переджовтяничного періоду. Термін від появи перших скарг до розвитку жовтяниці. Більш тривалий переджовтяничний період є характерним для жовтяниць пухлинного ґенезу, ніж для вірусних гепатитів ( $\varphi = 0,37$ ).

Стать чоловіча має високий ступень кореляції з наявністю холестази пухлинного ґенезу, на відміну від холестази вірусного ґенезу. За результатами кореляційного аналізу встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання імовірності онкопатології у чоловіків (коефіцієнт сполучення  $\varphi = 0,39$ ).

Вік. З підвищенням віку значно зростає імовірність наявності холестази пухлинного, ніж вірусного ґенезу. За результатами кореляційного аналізу коефіцієнт сполучення  $\varphi = 0,39$ .

Іншим ресурсом перевершення технічного результату є вагова кваліфікація діагностичних критеріїв за допомогою оцінних балів, опрацьованих

науково-практичним шляхом, адже цифрові параметри допускають можливість їх інтерпретації, що прямим чином збільшує точність діагностування ( $p \geq 0,95$ ). Насамперед, суми балів є визначальними у відрізненні пухлинного ґенезу холестази ( $\Sigma B \geq +13$ ) від вірусного ( $\Sigma B \geq -13$  балів), а коли результат ( $\Sigma B$ ) укладається у проміжок від  $\geq +12$  до  $+1$  або від  $-1$  до  $\leq -12$  балів, - у кваліфікації початкових фаз холестази пухлинного або вірусного ґенезу, відповідно.

Це дозволяє стверджувати, що сукупність ознак способу діагностики холестази є суттєвою та відповідає критерію «новизна», оскільки має причинно-наслідковий зв'язок з реалізацією вищезначеного технічного результату та не впливає явним чином з досліджуваного рівня техніки.

Спосіб ілюструється «Шкалою діагностичних балів, щодо діагностики холестази».

Відомості, які підтверджують можливість здійснення способу діагностики холестази та перевершення вищезначеного технічного результату полягають в наступному.

Для відтворення способу залучають обладнання: центрифугу ОПН-3 (Киргистан), камеру для горизонтального електрофорезу «SE-2» та блок постачання «Ельф-4» («Helicon», Росія) для електрофорезу, спектрофотометр «СФ-46» («ЛОМО», Росія), спектрофотометр АИФ-М/340 («Витязь», Білорусь).

Сутність. У пробі сироватки крові досліджують концентрації  $\beta$ -ліпопротеїдів ( $\beta$ -ЛП) електрофоретичним шляхом, АЛТ-спектрофотометрично за методом Райтмана-Френкеля, БР - за методом Ендрашика, ХР - фотометрично, ОР - шляхом ракетного електрофорезу з використанням 1 % агарозного гелю, Са-19-9 шляхом твердофазного імуноферментного аналізу стандартним набором реагентів «СА 19-9-ИФА-БЕСТ», СМП - спектрофотометрично за рівнем поглинання середньомолекулярних пептидів у монохроматичному світловому потоці на довжині хвилі аналізатора 254 нм, після вивільнення сироватки крові від високомолекулярних пептидів і білків за допомогою трихлороцтової кислоти, і центрифугування надосадової рідини, ТП-фотометрично. Перкуторно за Курловим визначають розміри печінки, а клініко-анамнестичним шляхом - тривалість переджовтяничного періоду, стать і вік хворого. Для оцінки співвідношення глікоформ ОР-1, ОР -1а, ОР-3 проводиться перехресний афінний імуноелектрофорез (ПАІЕ) у 1 % агарозному гелі в присутності: у першому напрямку лектину *Canavalia ensiformis* (ConA) або *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) («Лектино-Тест», Україна), у другому напрямку-антитіл до ОР. Взаємодія ОР з ConA призводить до появи трьох піків, які характеризують ступінь спорідненості до лектину. При цьому пік 1 (ОР-1) представлений молекулами ОР, що не зв'язуються з лектином, пік 3 (ОР-3) - молекулами із сильною спорідненістю до лектину, а пік 2 - проміжний варіант із слабкою спорідненістю. При взаємодії ОР з PHA-L утворюється два піка: ОР-1 а - фракція, що не зв'язується і ОР-2а - фракція, що зв'язується з лектином Усі діагностичні критерії, як такі, що корелюють з синдромом холестази, піддають ваговій

кваліфікації за допомогою оцінних балів. При цьому  $\beta$ -ЛП оцінюють у +5 або -2 бали, при концентрації  $\leq 60$  або  $> 60$  од, АЛТ - у +5 або -3 бали, при концентрації  $\leq 3$  або  $> 3$  од, БР - у -3 або +2 бали, при концентрації  $\leq 170$  або  $> 170$  мкмоль/л, ХР - у -2 або +3 бали, при концентрації  $\leq 8,5$  або  $> 8,5$  мкмоль/л, ЛФ - у -6 або +3 бали, при концентрації  $\leq 320$  або  $> 320$  мкмоль/л, ОР - у +5 або -2 бали, при їх кумуляції  $\leq 1,6$  або  $> 1,6$  г/л. ОР-1 привласнюють +11 або -6 балів, при значенні  $\leq 60$  або  $> 60$  %, ОР-1 а надають -3 або +4 бали, при значенні  $\leq 8$  або  $> 8$  %, ОР-3 оцінюють у -3 або +4 бали, при значенні  $\leq 1$  або  $> 1$  %, ТП - у +10 або -7 балів, при значенні  $\leq 5$  або  $> 5$  од, Са-19-9 - у -2 або +6 балів, якщо його концентрація сягає  $\leq 400$  або  $> 400$  од/мл, СМП - у +7 або -5 бали, якщо їх число дорівнює  $\leq 0,18$  або  $> 0,18$  од оптичної щільності. Розміри печінки оцінюють у -3 або +2 бали, якщо відхилення від норми сягає  $\leq 2$  або  $> 2$  см, тривалість переджовтяничного періоду - у -3 або +4 бали, при відповідності  $\leq 7$  або  $> 7$  діб, стать - у +2 або -6 балів, якщо вона чоловіча або жіноча, вік - у -7 або +6 балів, якщо він дорівнює  $\leq 50$  або  $> 50$  років. Надалі підсумовують бали та діагностують холестаза, при цьому диференціювання сум балів дозволяє виявити пухлинний або вірусний генез останнього, при  $\Sigma B \geq +13$  або  $< -13$  балів, відповідно, і аналогічно констатувати початок розвитку холестазу пухлинного або вірусного генезу, якщо сума балів укладається у проміжок від  $\geq +12$  до  $+1$  або від  $-1$  до  $\leq -12$  балів, відповідно.

Теоретично математична модель діагностування має вигляд нерівності:

$$(A1 = +13) \leq \Sigma B \leq (A2 = -13)$$

де:  $\Sigma B$  - сума балів

(A1) - гіпотеза про холестаза пухлинного генезу

(A2) - гіпотеза про холестаза вірусного генезу

Практично, поріг прийняття рішення за будь-якою з гіпотез відбиває перевищення частоти правильних діагнозів над частотою помилкових. У дійсному ж способі умовою прийняття гіпотези A1 є перевищення заданої суми балів ( $\Sigma B \geq +13$ ), а для гіпотези A2 - її зниження ( $\Sigma B \geq -13$ ). При цьому встановлено, що імовірність прийняття гіпотез як A1, так і A2 для заданих  $\Sigma B$  сягає 95 %, а при  $\Sigma B = \pm 20$  вона прагне до 99 %. Тобто, при  $\Sigma B \geq +13$  прогноують переважання імовірності онкопатології, з вірогідністю помилки  $\sim \pm 5$  %, а при  $\Sigma B \geq +20$  - на межі  $\pm 1$  %.

При опрацюванні способу у частині забезпечення найвищої точності враховували інформативність діагностичних критеріїв:

$$I = \Sigma I_j$$

$$I_j = 101g \frac{P_1}{P_2} = 0,5 \cdot (P_1 - P_2)$$

де: I - інформативність діагностичного критерію;

$I_j$  - інформативність діапазону (градації) j-ї ознаки;

$P_1$  - відносна частота ознаки в одній групі;

$P_2$  - відносна частота ознаки в другій групі.

Враховуючи замалу інформативність рівня білка; швидкості осідання еритроцитів, співвідношення фракцій орозомукоїдів ОР-2 тощо ( $I < 0,7$ ), як факт слабкого зв'язку з холестазом, до основи поновленого масиву діагностичних критеріїв покладені лише ті з них, для котрих  $I \geq 0,7$ , тобто які найбільше корелюють з синдромом холестазу. Наприклад, за «Шкалою діагностичних балів» найбільша інформативність серед залучених діагностичних критеріїв показана для  $I_{TP} = 6,20$ ;  $I_{OP-3} = 6,18$ ;  $I_{BK} = 4,18$ ;  $I_{СМП} = 3,42$ ;  $I_{OP-1A} = 2,80$ , а найменша для  $I_{BR} = 0,73$ ;  $I_{Xp} = 0,75$ ;  $I_{печінка} = 0,77$ . Виходячи із взаємозалежності фракцій ОР-1а і ОР-2а, також не враховувався показник ОР-2а, оскільки  $I_{OP-1A} > I_{OP-2A}$ .

За цих умов використання запропонованого рішення задачі розширює уявлення про онтогенез холестазу, характер його агресії, а диференціювання вихідних даних збільшує точність діагностування більше ніж у 5-6 разів відносно прототипу; що при багаторазовому використанні робить його індивідуальним для діагностування хворих будь-якої статі та вікової категорії.

Приклад 1. Хворий Ч., 53 років, перебував у Дніпропетровській міській Інфекційній лікарні (І/х №1178 від 17.02.06) з підозрою на вірусний гепатит середньої важкості, зі скаргами на слабкість, свербіж, помірною жовтяницею шкіри й інтенсивністю склер.

Діагностували за умов дійсного способу. У відібраній пробі сироватки крові окрім концентрації ( $\beta$ -ЛП) досліджували рівні АЛТ, БР, ХР, ОР шляхом ракетного електрофорезу з використанням 1 % агарозного гелю. Для дослідження Са-19-9 застосовували твердофазний імуноферментний аналіз. СМП виявляли за рівнем поглинання середньомолекулярних пептидів у монохроматичному світовому потоці на довжині хвилі аналізатора 254 нм, після вивільнення сироватки крові від високомолекулярних пептидів і білків за допомогою трихлороцтової кислоти. Надосадову рідину піддавали центрифугуванню. Фотометрично визначають білково-осадову ТЛ. Розміри печінки виявляли перкуторно за Курловим. Клініко-анамнестичним шляхом з'ясували тривалість переджовтяничного періоду, стать і вік хворого. Оцінку співвідношення глікоформ ОР-1, ОР-1а, ОР-3 проводили за методом перехресного афінного імуноелектрофорезу (ПАІЕ) у 1 % агарозному гелі Обчислювали співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-1, ОР-3 відносно суми 3 фракцій ОР при його взаємодії з лектином ConA та ОР-1 а відносно суми 2 фракцій ОР при його взаємодії з лектином РНА-Л по площі піка, що обмежує зону преципітації відповідної фракції.

$\beta$ -ЛП = 86 од, АЛТ = 2,6 ммоль/л, БР = 211 мкмоль/л, ХР = 9,2 ммоль/л; ЛФ = 322 МО/л; ОР = 2,56 г/л; ОР-1 = 51,57 %; ОР-1 а = 25,42 %; ОР-3 = 1 %, ТП = 4,0 од; Са-19-9 = 280 од/мл; СМП = 0,16 од.о/щ; збільшення печінки на 2 см; тривалість переджовтяничного періоду понад 7 діб.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (див. «Шкалу діагностичних балів»):  $\beta$ -ЛП ( $> 60$  од) = -2; АЛТ ( $\leq 3$  м-моль/л) = +5; БР ( $> 170$  мкмоль/л) = +2; ХР ( $> 8,5$ ) = +3; ЛФ ( $\geq 320$  МО/л) = +3; ОР ( $> 1,6$  г/л) = +5; ОР-1 ( $\leq 60$ ) = +11; ОР-1а ( $\leq 8$ ) = +4; ОР-3 (=1) =

+3; ТП ( $\leq 5$ ) = +10; Са-19-9 ( $< 400$ ) = -2; СМП ( $\leq 0,18$ ) = +7; Печінка ( $\leq 2$  см) = -3; стать (чол.) = +2; вік ( $> 50$  років) = +6; тривалість переджовтяничного періоду ( $> 7$  діб) = +4. Сума балів для конкретного приклада сягає +58. Від того, що  $\sum B \geq +13$ , з вірогідністю 99 % діагностували холестаза пухлинного ґенезу. При ЕРХПГ знайшли підтвердження діагнозу - пухлина голівки підшлункової залози.

Приклад 2. Хвора Ш., 33 років перебувала у Дніпропетровській міській Інфекційній лікарні (І/х № 5762 від 21.10.05). Скарги при надходженні на слабкість, зниження апетиту, свербіж шкіри. При огляді помірна жовтяниця шкіри, інтенсивність склер.

Діагностували за умов дійсного способу, як зазначено вище.

$\beta$ -ЛП = 69 од, АЛТ = 6,5 ммоль/л, БР = 269 мкмоль/л, ХР = 10,1 ммоль/л, ЛФ = 207 МО/л, ОР = 0,7633 г/л, ОР-1 = 55,61 %, ОР-1а = 8 %, ОР-3 = 5 %, ТП = 19,5 од, Са-19-9 = 400 од/мл, СМП = 0,26 од.о/ц, збільшення печінки на 1 см, тривалість переджовтяничного періоду 8 діб.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (див. «Шкалу діагностичних балів»):  $\beta$ -ЛП ( $> 60$  од) = -2; АЛТ ( $> 3$  м-моль/л) = -3; БР ( $> 170$  мкмоль/л) = +2; ХР ( $> 8,5$ ) = +3; ЛФ ( $\leq 320$  МО/л) = -6; ОР ( $\leq 1,6$  г/л) = +5; ОР-1 ( $\leq 60$ ) = +11; ОР-1 а ( $\leq 8$ ) = +4; ОР-3 ( $> 1$ ) = -5; ТП ( $> 5$ ) = -7; Са-19-9 ( $= 400$ ) = -2; СМП ( $> 0,18$ ) = -5; Печінка ( $\leq 2$  см) = -3; стать (жін.) = -6; вік ( $\leq 50$  років) = -7; тривалість переджовтяничного періоду ( $> 7$  діб) = +4. Сума балів для конкретного приклада сягає -17. На основі дослідження статевікових, клініко-анамнестичних та лабораторних даних з вірогідністю 95 % діагностували холестаза вірусного ґенезу, оскільки  $\sum B \leq -13$  балів, що знайшло підтвердження за результатами лікування і контрольних досліджень.

Узагальнюючи наведені приклади, можливо дійти висновку про те, що збільшення числа діагностичних критеріїв, які корелюють з синдромом холестаза, їх вагової кваліфікації за допомогою оцінних балів і диференціювання, істотно збільшується точність кінцевого результату, при імовірності помилки  $\pm 5$  %, що у 96,9 % випадків поліпшує формування онкологічних груп серед хворих на холестаза, де понад 84 % випадків складають результати точних діагнозів, з вірогідністю помилки  $\pm 1$  %.

Приклад 3. Хворий С, 61 років перебував у Дніпропетровській міській Інфекційній лікарні (І/х № 316 від 22.02.06). Скарги при надходженні на слабкість, відсутність апетиту, легкий свербіж шкіри. При огляді помірна жовтяниця шкіри, та інтенсивна - склер.

Діагностували за умов дійсного способу, як зазначено вище.

$\beta$ -ЛП = 79 од, АЛТ = 3,7 ммоль/л, БР = 237 мкмоль/л, ХР = 8,6 ммоль/л, ЛФ = 560 МО/л, ОР = 1,0932 г/л, ОР-1 = 62,22 %, ОР 1а = 0 %, ОР-3 = 10,74 %, ТП = 15,55 од, Са-19-9 = 300 од/мл, СМП = 0,21 од.о/ц, збільшення печінки на 2 см, тривалість переджовтяничного періоду 8 діб.

За допомогою оцінних балів усі діагностичні критерії піддавали ваговій кваліфікації (див. «Шкалу діагностичних балів»):  $\beta$ -ЛП ( $> 60$  од) = -2; АЛТ ( $> 3$  м-моль/л) = -3; БР ( $> 170$  мкмоль/л) = +2; ХР ( $> 8,5$ ) = +3; ЛФ ( $> 320$  МО/л) = +3; ОР ( $\leq 1,6$  г/л) = -2; ОР-1 ( $> 60$ ) = -6; ОР-1а ( $\leq 8$ ) = +4; ОР-3 ( $> 1$ ) = -5; ТП ( $> 5$ ) = -7; Са-19-9 ( $\leq 400$ ) = -2; СМП ( $> 0,18$ ) = -5; Печінка ( $\leq 2$  см) = -3; стать (чол.) = +2; вік ( $> 50$  років) = +6; тривалість переджовтяничного періоду ( $> 7$  діб) = +4. Сума балів для конкретного приклада сягає -11. Оскільки  $\sum B \leq -11$  балів, в даному випадку можна констатувати імовірність початку холестаза вірусного ґенезу.

Таким чином, приклади конкретного використання запропонованого рішення задачі інформують про можливість його клінічного використання з переверненням технічного результату, втіленого у збільшення точності діагностування, завдяки збільшенню числа діагностичних критеріїв, які корелюють з синдромом холестаза, їх вагової кваліфікації за допомогою оцінних балів і диференціювання. Збільшення точності кінцевого результату більш ніж у 10-15 разів відносно прототипу, сприятиме покращенню результатів лікування холестаза, переважно, за рахунок відрізнення його пухлинного ґенезу від вірусного, а разом із цим - зменшувати токсичні навантаження на людину, що відповідає критерію «промислова придатність», а з урахуванням п.2 Ст.7 Закону і вище наданих тверджень - допускає кваліфікацію дійсного рішення задачі як корисну модель процесу.

Джерела інформації:

1. Спосіб діагностики внутрішньопечінкового холестаза при хронічних гепатитах:

Пат. 56829 А, МПК G01N21/00, A61B10/00 / Коваль В.Ю., Ганич О.М., Ганич Т.М. (Україна); Ужгородський національний університет (Україна). - №2002097664; заявл. 25.09.02; опубл. 15.05.03.

2. Спосіб діагностики холестаза печени с помощью электрофореза липопротеидов сыворотки крови: Пат. 2128835 С1 России, МПК G01N33/48 / Логинов А.С., Чебанов СМ., Матюшин Б.Н., Садовков В.М., Решетняк В.И., Шибаева Л.О. (Россия); Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии (Россия). - №96106239/14; заявл. 01.04.96; опубл. 10.04.99.



Шкала діагностичних балів, щодо діагностики холестазу			
Діагностичні критерії та одиниці їх вимірювання	Градації	Бали	Інформативність
1	2	3	4
β-ліпопротеїди, од	≤60	+5	1,02
	>60	-2	
фермент АЛТ печінкового комплексу, ммоль/мл	≤3	+5	1,70
	>3	-3	
білірубін, мкмоль/л	≤ 170	-3	0,73
	> 170	+2	
холестерин, ммоль/л	≤8,5	-2	0,75
	>8,5	+3	
лужна фосфатаза, МО/л	≤320	-6	2,02
	>320	+3	
орозомукоїд, г/л	≤1,8	-2	1,49
	>1,8	+5	
співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-1, %	≤60	+11	1,26
	>60	-6	
співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-1 а, %	≤8	+4	2,80
	>8	-3	
співвідношення фракцій орозомукоїду ОР-3, %	≤1	+3	6,18
	> 1	-5	
Тимолова проба, од	≤5	+10	6,20
	>5	-7	
вуглецевий антиген Са-19-9, од/мл	≤400	-2	1,19
	>400	+6	
Середньомолекулярні пептиди, од опт. щільності	≤0,18	+7	3,42
	>0,18	-5	
Печінка (збільшення), см	≤2	-3	0,77
	>2	+2	
тривалість переджовтяничного періоду, діб	≤7	-3	1,32
	>7	+4	
стать	чол.	+2	1,42
	жін.	-6	
вік, років	<50	-7	4,18
	>50	+6	

(11) 47527

Пронумеровано, прошито металевими  
люверсами та скріплено печаткою  
3 арк.

10.02.2010



Уповноважена особа

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

(підпис)