

Винахід належить до галузі медицини, а саме: до гастроентерології, та може бути використаний в діагностиці захворювань підшлункової залози (ПЗ).

Диференційна діагностика хронічного панкреатиту (ХП) та раку ПЗ (особливо його ранніх стадій) - процес дуже проблематичний, оскільки всі відомі способи є недостатньо чутливими для цього. Відомий спосіб лабораторної діагностики запальних захворювань ПЗ за концентрацією в крові амілази, ліпази, імунореактивного трипсину. Та найбільш інформативний біохімічний спосіб - визначення активності фосфоліпази А (ФЛА): при ХП (рецидивуючому) чутливість тесту складає 72.3%, а специфічність - 92% (Journal Gastroenterology and Hepatology. - 1997. - Vol. 17 (Suppl.). - P. A. 227). Однак диференціювати ХП від раку ПЗ з допомогою відомого засобу не вдається.

Найбільш близьким по суті та досягнутому результату до способу, що заявляється, є відомий спосіб диференційної діагностики ХП та раку ПЗ, який ґрунтується на методі ендоскопічної ретроградної панкреатикохолангіографії (ЕРПХ) (Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит. - М.: Медицина, 1985. - С. 120-131). ЕРПХ проводять в рентгенівському кабінеті, обладнаному рентгенотелевізійною апаратурою та серіографом, а також фібродуоденоскопом з боковим оглядом (наприклад "Olympus", Японія). Напередодні обстеження за прототипом пацієнт приймає седативні препарати та антибіотики. Підготовка досліджень включає створення стану гіпотонії дванадцятипалої кишки пацієнта. Для цього перед дослідженням йому вводять 2мл 0,1% розчину метацину, 2мл 0,1% розчину атропіну та 5мл 10% розчину глюконату кальцію. Для дітей використовують загальну анестезію, для дорослих - місцеву. Техніка дослідження включає введення фібродуоденоскопа в дванадцятипалу кишку; детальний огляд її слизової оболонки, знаходження великого дуоденального соска; канюлізацію його отвору спеціальним тefлоновим зондом та введення через зонд водорозчинних рентгеноконтрастних препаратів. У випадку виявлення при фібродуоденоскопії набряку, гіперемії слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки з висипаннями білуватого кольору, діагностують ХП. При збільшенні в розмірах великого дуоденального соска та запаленні його слизової оболонки проводять додатково гістологічні дослідження для диференційної діагностики зі злоякісними ураженнями великого дуоденального соска. Диференційну діагностику між ХП та раком ПЗ проводять після розшифрування ретроградних панкреатикограм. При раку виявляють такі зміни: 1) блокаду головного панкреатичного протоку, 2) стенозування протоку, 3) нерівність контурів та звуження протоку, 4) аномальну будову протоку. При ХП виявляють різку дилатацію та кистозне розширення протоків, відділи стенозування з деформацією.

Недоліком відомого способу є недостатня точність диференційного діагнозу, оскільки він ґрунтується на встановленні непрямих ознак загального вигляду жовчних та панкреатичних протоків. Точність відомого способу складає 65-70% (там же, С. 124). На точність відомого способу негативно впливає наявність суб'єктивного фактора: кваліфікації та досвіду лікаря, наявності ускладнень захворювання, аномалій будови органів і т. ін. Відомий спосіб вимагає наявності дорогого обладнання, спеціальної медичної апаратури, кабінету з рентгенівським апаратом та ін. Складною процедурою є розшифровка ретроградних панкреатикограм (див. там же, С. 123). На одержаних панкреатикограмах порівняно часто бувають зміни, строго специфічні для ХП, але в цілому ряді випадків вони схожі з рентгенологічними змінами, які виявляють і при раку ПЗ (див. там же, С. 130). Діагностика за відомою методикою, до всього, може бути небезпечною для здоров'я пацієнта, оскільки введення контрастної речовини в ті відділи протокової системи, з яких евакуація її ускладнена, представляє підвищену небезпеку розвитку панкреанекрозу та гнійно-септичних ускладнень, що призводить до відмови від ендоскопічних досліджень в ряді випадків (див. там же). Крім того, на контрастну речовину у пацієнта може розвинути алергічна реакція. Тому до недоліків відомого способу необхідно віднести недостатню точність діагностики, складність виконання процедури та забезпечення апаратурою, безпеку для здоров'я пацієнта.

В основу винаходу поставлено задачу в способі диференційної діагностики ХП та раку ПЗ шляхом біохімічних та імунологічних досліджень крові пацієнта, розрахунку диференційного діагностичного показника (ДДП) забезпечити підвищення точності диференційної діагностики, спрощення способу, безпеку для здоров'я пацієнтів.

Поставлена задача вирішується тим, що у відомому способі диференційної діагностики ХП та раку ПЗ, який включає дослідження стану ПЗ, вимірюють активність ФЛА та концентрацію карбогідратного антигену 19-9 (СА 19-9) в крові пацієнта, визначають індекс міграції (Ім) лейкоцитів з антигенами ПЗ та розраховують ДДП за відношенням стократної величини активності ФЛА до добутку Ім лейкоцитів та величини концентрації СА 19-9. При значеннях ДДП, що перевищують число 19,8, діагностують ХП, при значеннях, що не перевищують число 14,4 - рак ПЗ, а при значеннях від 14,4 до 19,8 - відсутність патології в ПЗ.

Між сукупністю суттєвих ознак винаходу та досягнутим технічним результатом існує причинно-наслідковий зв'язок. Спосіб діагностики за методикою, що заявляється, є більш точним у порівнянні з прототипом: точність за прототипом в залежності від ступеня розповсюдження патологічного процесу в ПЗ складає 65-70% (див. там же, С. 124). Діагностичні дані обстеження 118 хворих згідно способу, що заявляється, підтвердилися в 98,3% випадків. Підвищенню точності диференційної діагностики сприяв вибір методики, що виключає суб'єктивні оцінки лікаря-оператора, оскільки за способом, що заявляється, аналізують кров пацієнта з допомогою автоматичних аналізаторів та стандартних наборів реактивів. Крім того, на відміну від прототипу, в якому аналізують лише зовнішній вигляд панкреатичних та дуоденальних протоків (непрямі ознаки), в способі діагностики, який заявляється, приймають до уваги функцію травлення їжі ПЗ (ФЛА), реакцію організму на появу пухлинних клітин в ПЗ (циркуляція в крові СА 19-9), специфічну імунну реакцію організму (Ім шляхом вивчення реакції гальмування міграції лейкоцитів з антигеном ПЗ). Ці три діагностичні показники враховують при розрахунку ДДП:

$$ДДП = \frac{ФЛА \cdot 100}{Ім \cdot СА\ 19-9}$$

де ФЛА - величина активності ФЛА крові (од.),

СА 19-9 - величина концентрації СА 19-9 в крові (Е/мл),

Ім - індекс міграції лейкоцитів, який розраховують по співвідношенню середніх значень площі міграції лейкоцитів в досліді та в контролі, (див. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фриммеля. - М.: Медицина,

1987. - С. 310-311). За норму приймалися значення Ім від 0,70 до 1,01.

Кожний з перерахованих показників не є специфічним в діагностиці ХП чи раку ПЗ: активність ФЛА може підвищуватись при запальних явищах в ПЗ будь-якої природи, а також при захворюваннях інших органів шлунково-кишкового тракту (див. Journal Gastroenterology and Hepatology. - 1997. - Vol. 17 (Suppl.). - P. A227); маркер СА 19-9 визначають в сироватці крові пацієнта при пухлинах ПЗ, шлунка, печінки, жовчного міхура, легень (див. Cancer Res. - 1987. - V. 47. - P. 5501-5503); Ім лейкоцитів являється оцінкою реакції гальмування лейкоцитів з антигенами та характеризує ступінь сенсibiliзації лейкоцитів до того чи іншого антигена (див. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фриммеля. - М.: Медицина, 1987. - С. 86). А співвідношення всіх трьох показників, що відповідає наведеній формулі, виявилось високо точним ДДП для диференційної діагностики ХП та раку ПЗ. Співвідношення показників в формулі для розрахунку ДДП саме в означених числових межах є строго специфічним для цих двох патологій ПЗ: ХП та раку.

Спосіб, що заявляється, є простим у виконанні, оскільки не вимагає складного та дорогого обладнання, великого досвіду та високої кваліфікації лікаря. Аналіз крові виконує лаборант в біохімічній лабораторії в автоматичному чи напівавтоматичному режимі. Розрахунки ДДП за наведеною формулою також прості. Спосіб діагностики, що заявляється, безпечний для здоров'я пацієнта, оскільки нанесена йому травма зумовлена лише забором 10мл крові з вени.

Дослідним шляхом при лікуванні 118 пацієнтів встановлено, що при значенні ДДП, яке перевищує число 19,8, діагностують ХП, не перевищує число 14,4 - рак ПЗ, а коли числове значення ДДП лежить між 14,4 та 19,8, патологію ПЗ виключають. Виміри достовірні ($p < 0,05$).

Спосіб диференційної діагностики ХП та раку ПЗ, що заявляється, виконують таким чином: з ліктьової вени у пацієнта натщесерце відбирають 10мл крові та аналізують її на активність ФЛА згідно з відомим методом (див. Лабораторное дело. - 1975. - № 6. - С. 334-335). Концентрацію СА 19-9 визначають також за відомою методикою (див. Инструкция по применению набора реактивов для количественного иммуноферментного анализа антигена СА 19-9 в сыворотке и плазме крови человека. Набор «СА 19-9 ИФА Cobas Core», рег. МЗ РФ - Р/У П-8-242 МТ №89/76, кат. №0759783. - С. 1-7). Ім розраховують згідно з

відомою формулою
$$I_m = \frac{S_{\text{досліду}}}{S_{\text{контролю}}}$$
 відношення середніх значень площі міграції лейкоцитів в досліді та контролі (див. Иммунологические методы. Под ред. Г. Фриммеля. - М.: Медицина, 1987. - С. 310-311). А реакцію гальмування міграції лейкоцитів вивчали відомим капілярним мікрометодом, розробленим Центральним інститутом удосконалення лікарів СРСР (див. Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ). Методические разработки. М.: ЦОЛИУВ, 1988. - С. 2-5). Здобуті значення Ім, ФЛА та СА 19-9 підставляють в формулу для розрахунку ДДП. При числових значеннях ДДП, що перевищують 19,8, діагностують ХП, що не перевищують 14,4 - рак ПЗ, а коли ДДП приймає значення від 14,4 до 19,8, патологію ПЗ виключають.

Конкретні приклади виконання способу диференційної діагностики ХП та раку ПЗ, що заявляється.

Приклад 1. Хвора В., 45 років, поступила до клініки зі скаргами на періодичний біль в епігастральній області, постійну нудоту, інколи здуття живота. Хворіє близько року. Останнє погіршення почалося тиждень тому, коли після використання в їжу копчених з'явився біль в животі. При пальпації відзначається біль в епігастральній зоні та лівому підребер'ї. За результатами проведеної в клініці фіброгастроодуоденоскопії хворій В. встановили діагноз: гастродуоденіт. Лікування з приводу виявленого гастродуоденіту (прийом трихополу, маалоксу, ранітидину) виявилось неефективним. В зв'язку з виниклими сумнівами в правильності та повноті виставленого за даними фіброгастроодуоденоскопії діагнозу хворій В. додатково провели ультразвукове обстеження (УЗО) органів черевної порожнини. Обстеження показало наявність ферментів ПЗ з підвищеною ехогенністю та нерівність її контурів. Запідозрили ХП. Для уточнення діагнозу ХП проаналізували кров на предмет визначення активності ферментів: амілази, ліпази та ФЛА. Рівень активності відповідав нормі, в тому числі, активність ФЛА дорівнювала 1,23од. (норма 1,14-1,24од.). Тобто, діагноз ХП біохімічний аналіз на ферменти не підтвердив. Проведений аналіз крові на рівень концентрації СА 19-9 (маркер наявності пухлини ПЗ) також показав нормальну величину: 7,60 Е/мл (норма 6,11-10,64Е/мл). Діагноз раку ПЗ не підтвердився. Для визначення імунного статусу організму була вивчена реакція гальмування міграції лейкоцитів крові хворої В. з антигенами ПЗ. Розрахований Ім лейкоцитів виявився нижчим за норму і дорівнював 0,56 (норма 0,7-1,01).

Щоб уточнити та диференціювати діагноз, хворій В., згідно зі способом, що заявляється, було розраховано ДДП за виведеною формулою:

$$ДДП = \frac{ФЛА \cdot 100}{Ім \cdot СА\ 19-9} = \frac{1,23 \cdot 100}{0,56 \cdot 7,60} = 28,9$$

Оскільки число значення показника (ДДП) перевищило число 19,8, хворій був виставлений діагноз ХП і проведено відповідне лікування. Через місяць хвору В. виписали зі значним покращанням загального стану та стану ПЗ.

Приклад 2. Хвора К., 27 років, поступила до клініки зі скаргами на періодичні болі в лівому підребер'ї після прийому гострої або жирної їжі, порушення випорожнення, схуднення. Хворіє декілька років. Відзначає порушення сну. Емоційно лабільна. Останнє погіршення стану почалося два тижні тому. Загострення хвороби пацієнтка К. пов'язує зі стресом. При пальпації живота виявлено болісність в лівому підребер'ї. При УЗО органів черевної порожнини чітких даних про ураження ПЗ не виявлено. Хвору К. було обстежено для встановлення диференційного діагнозу згідно зі способом, що заявляється. Рівень активності ФЛА відповідав нормі: 1,23од. (норма 1,14-1,24од.). Ім лейкоцитів, розрахований після вивчення реакції гальмування міграції лейкоцитів з антигенами ПЗ, також відповідав нормі: 0,72 (норма 0,70-1,01). А концентрація СА 19-9 виявилася вищою за норму: 11,20Е/мл (норма 6,11-10,64Е/мл). Можна було б запідозрити наявність пухлини ПЗ (дані УЗО були сумнівними, нечіткими), але розрахунок ДДП за способом, що заявляється спростував це припущення:

$$\text{ДДП} = \frac{\text{ФЛА} \cdot 100}{\text{Ім} \cdot \text{СА } 19 \cdot 9} = \frac{1,23 \cdot 100}{0,72 \cdot 11,20} = 15,3$$

Згідно зі способом, що заявляється, у хворої К. патологія ПЗ виключається, їй було рекомендоване лікування у психотерапевта, яке дало позитивні результати.

Приклад 3. Хворий Ю., 58 років, поступив до клініки зі скаргами на болі в лівому підребер'ї, періодичне блювання, часте випорожнення. Хворіє декілька місяців. Зловживає алкоголем. При пальпації живота виявлена болісність в зоні ПЗ. Було запідозрено ХП, який підтвердили результати перевірки активності ФЛА крові: 1,74од. (норма 1,14-1,24од.). Ім лейкоцитів знижений у порівнянні з нормою: 0,64 (норма 0,70-1,01), що свідчить про наявність сенсibiliзації до антигенів ПЗ. УЗО виявилось неінформативним, оскільки через метеоризм ПЗ візуалізувалась лише фрагментами. Аналіз концентрації СА 19-9 показав перевищення норми: 25,54Е/мл (норма 6,11-10,64Е/мл). Таким чином, попередні дослідження вказують і на ХП і на рак ПЗ у хворого Ю. Йому було призначено дослідження згідно зі способом-прототипом для уточнення та диференціювання діагнозу. Але проба на алергічну реакцію на контрастний засіб, що містив йод (верографін) і використовувався при ЕРПХ, виявилася позитивною. Тоді згідно зі способом диференційної діагностики, що заявляється, було розраховано ДДП за даними попередніх аналізів хворого Ю.:

$$\text{ДДП} = \frac{\text{ФЛА} \cdot 100}{\text{Ім} \cdot \text{СА } 19 \cdot 9} = \frac{1,74 \cdot 100}{0,64 \cdot 25,54} = 10,65$$

ДДП показав наявність у хворого Ю. раку ПЗ. Діагноз підтвердили результати обстежень методом комп'ютерної томографії черевної порожнини. Хворому Ю. проведено операцію з приводу раку ПЗ в онкологічному центрі.

Приклад 4. Хвора Н., 42 років, поступила до клініки зі скаргами на періодичний біль в правому та лівому підребер'ях, а після вживання масної та смаженої їжі і в епігастральній зоні. Біль супроводжувався блюванням, підвищенням температури. Хворіє близько 1,5 року. При пальпації живота виявлено болісність в зоні жовчного міхура, головки ПЗ та епігастрія. При обстеженні в клініці УЗО результатів не дало, бо через метеоризм органи черевної порожнини візуалізувались нечітко. Аналіз крові на ферменти дав такі результати: ФЛА - 1,51од. (норма 1,14-1,24од.), амілаза - 10г/л-година (норма 12-32г/л-година), трипсин - 59нг/мл (норма 10-57нг/мл). Оскільки рівень ферментів ПЗ в крові підвищений (ФЛА та трипсин), у хворої Н. запідозрене загострення ХП. Для уточнення діагнозу хвору було обстежено за допомогою способу ЕРПХ за способом-прототипом, згідно з яким встановлено запалення ПЗ, тобто ХП: виявлено стеноз термінальної частини загального жовчного протоку з порушенням евакуювання з жовчних шляхів контрастної речовини, зміну слизової оболонки шлунку та дванадцятипалої кишки у вигляді набряку. Призначене лікування загострення ХП (контрикал, панзинорм, омез) результатів не мало. Було вирішено провести диференційну діагностику за способом, що заявляється. Для цього хвору Н. було дообстежено: концентрація СА 19-9 дорівнювала 8,6Е/мл (норма 6,11-10,64Е/мл), Ім лейкоцитів - 0,91. Розраховано ДДП за формулою:

$$\text{ДДП} = \frac{\text{ФЛА} \cdot 100}{\text{Ім} \cdot \text{СА } 19 \cdot 9} = \frac{1,51 \cdot 100}{0,91 \cdot 8,6} = 19,3$$

Згідно зі способом, що заявляється, даних про ХП чи рак ПЗ немає. Після ретельного усунення ознак метеоризму повторне УЗО показало запалення в жовчних протоках та міхурі. Після проведеного лікування з приводу хронічного холециститу та гастродуоденіту хвора Н. швидко одужала.