



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43559 (13) U
(51) МПК (2009)
G01N 33/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОЦІНКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С

1

(21) u200901844

(22) 02.03.2009

(24) 25.08.2009

(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ГРАМАТЮК СВІТЛАНА МИКОЛАЇВНА, НАКО-
НЕЧНА ОКСАНА АНАТОЛІЇВНА, ВАСИЛЬЄВА
ІРИНА МИХАЙЛІВНА(73) ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ(57) Спосіб оцінки ендогенної інтоксикації у хворих
на вірусний гепатит С, що включає дослідження
сироватки крові, який **відрізняється** тим, що ви-
значають вміст піровиноградної кислоти та лакта-

2

тдегідрогенази, одержані значення вводять у фо-
рмулу:

$$K = \frac{L_{1,2,ц,г}}{P_{1,2,ц,г}},$$

де К - коефіцієнт ендогенної інтоксикації при фор-
мах хронічного гепатиту С, цирозі печінки і гепато-
карциномі, $L_{1,2,ц,г}$ - значення лактатдегідрогенази,
 $P_{1,2,ц,г}$ - вміст піровиноградної кислоти, і якщо кое-
фіцієнт перевищує значення 58,25, діагностують
наявність ендогенної інтоксикації.

Корисна модель відноситься до медицини, зо-
крема біохімії та інфекційних хвороб і може бути
використана для обґрунтування ступеня ендоген-
ної інтоксикації у хворих на вірусний гепатит С.

Ендогенна інтоксикація - це ендотоксемія, яка
розвивається при всіх патологічних станах, пов'я-
заних з підвищеним катаболізмом або блокадою
детоксикаційних систем організму. У пацієнтів з
HCV-інфекцією виявлена наявність токсиконемії
на тлі нормальних показників основних параметрів
гомеостазу, таких як лейкоцитарний індекс інток-
сикації, загальний білок, креатинин, АЛТ, АСТ.
(Громашевська Л.Л. "Середні молекули" як один з
показників "метаболическої інтоксикації" в організмі // Лікарська справа. 2004. №1. с.11-55).

На сьогоднішній день існують наступні способи
визначення ендогенної інтоксикації:

Для вивчення рівня і характеру метаболічних
процесів в організмі зручною моделлю можуть
служити мітохондрії. У багатьох дослідженнях до-
казана відповідність між станом метаболічної ак-
тивності мітохондрій клітинного апарату і вмістом в
цитоплазмі клітини $НАД^+/НАДН_2$, стан АТФ/АДФ, α -
кетоглутарата, сукцинату, провідних ферментів
циклу Кребса, швидкості споживання кисню міто-
хондріями і ін.. Про наявність метаболічної інток-
сикації свідчить збільшення показників АДФ, сук-
цинату, а також зниження споживання кисню
мітохондріями. (Ленинджер А. Митохондрии. М.:
«Мир». - 1966. - 315с.; Скулачев В.П. Аккумуляция

энергии в клетке. М.: «Наука», - 1969. - 439с.; Кон-
драшов М.Н. Метаболические состояния митохон-
дрий и физиологическое состояние тканей //В сб.:
Свойства макромолекул и макромолекулярных
систем. М. 1969. - с.135-140).

Про метаболічну активність біосистеми судять
за функціональним станом клітинного ядра. Вста-
новлений тісний кореляційний зв'язок між метабо-
лічною активністю клітини, станом процесів біо-
енергетики і електрокінетичними властивостями
клітинних ядер. Як показник, що дозволяє оцінити
енергетику метаболічних процесів використовують
популяції нативних клітин букального епітелію у
яких підраховується відсоток негативного електро-
кінетичного потенціалу ядра. Встановлені зв'язки
електрокінетичних властивостей клітинних ядер з
генотипом, віком, вмістом в ядрі РНК, ДНК, кислих
білків, АТФ і АДФ, активністю транскрипції ядерно-
го генома, ступенем гетерохроматизації.

Зміна електрокінетичних властивостей ядер
клітин букального епітелію дає можливість судити
про ступінь порушення процесів біоенергетики в
організмі і робити прогностичний висновок про
ступінь розвитку енергетичних і метаболічних по-
рушень, зв'язаних із станом адаптаційних можли-
востей організму і розвитком декомпенсації. Про
наявність метаболічної інтоксикації свідчить відсу-
тність рухливості ядер букального епітелію в елек-
тричному полі. (В.Г. Шахбазов, Аракелян В.Б., Ле-
бнито Г., Рошлау К. Влияние некоторых

(13) U

(11) 43559

(19) UA

экстремальных факторов на состояние клеточных ядер //Вестник ХНУ. Проблемы онтогенеза, гетерозиса и биоекологии животных. - Харьков, 1969, №135. - 57-60с.).

Одним з показників, що характеризують наявність ендогенної інтоксикації, вважається лейкоцитарний індекс інтоксикації, який розраховується по формулі Кальф-Каліфа. Він відображає гостроту запалення в організмі і реакцію на ендогенну інтоксикацію.

Формула для розрахунку ЛІІ, лейкоцитарного індексу токсемії, має наступний вигляд:

$$ЛІІ = \frac{(4 \cdot \text{міел} + 3 \cdot \text{юні} + 2\text{пал} + 1\text{сегм})(\text{пл} + 1)}{(\text{мон} + \text{лімф})(\text{еоз} + 1)},$$

де: міел - міелоцити, юні - юні, пал - палочкоядерні, сегм - сегментоядерні, пл - плазматичні клітки, лімф - лімфоцити, мон - моноцити, еоз - еозинофіли. Нормальні значення ЛІІ від 0.3 до 1.5. При вірусній інфекції ЛІІ на тлі лімфоцитозу стає нижчим за норму, а при запальних процесах - підвищується. Підвищення ЛІІ до 4-9 свідчить про значний бактерійний компонент ендогенної інтоксикації. (Кальф-Каліф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. //Врачебное дело. 1941. №1.С.31-35).

Вказаний метод є найбільш близьким по технічній суті і результату, який може бути досягнутим, до того, що заявляється, тому вибраний як прототип.

Основним недоліком метода Кальф-Каліфа є його недостатня точність.

У зв'язку з вищевикладеним в основу корисної моделі покладено задачу підвищення точності встановлення наявності ендогенної інтоксикації.

Задачу, яку покладено в основу корисної моделі, вирішують тим, що у відомому способі оцінки ендогенної інтоксикації у хворих на вірусний гепатит С, що включає дослідження сироватки крові, згідно з корисною моделлю, визначають вміст піровиноградної кислоти (ПВК) та лактату. Потім одержані результати вводять у формулу:

$$K = \frac{L_{1,2,ц,г}}{P_{1,2,ц,г}},$$

де К - коефіцієнт ендогенної інтоксикації при формах хронічного гепатиту С, цирозі печінки і гепатокарциномі. $L_{1,2,ц,г}$ - значення лактату, $P_{1,2,ц,г}$ - вміст піровиноградної кислоти у хворих на вірус-

ний гепатит С, якщо коефіцієнт перевищує значення 58,25 це свідчить про наявність ендогенної інтоксикації.

Якісні та кількісні значення вмісту піровиноградної кислоти та лактату встановили в умовах експерименту.

Фізіологічні рівні лактату і пірувату сироватки крові здорових людей знаходяться в інтервалі для ПВК від 0,045 до 0,068ммоль/л. для лактату від 1,33 до 1,8ммоль/л, при середніх (M+m) значеннях даних показників сироватки крові: лактат - $1,56 \pm 0,235$ ммоль/л, ПВК - $0,056 \pm 0,011$ ммоль/л, коефіцієнт для здорових людей (K_0) - $27,85 \pm 1,4$. За моніторингову, критерійно-значиму величину був вибраний коефіцієнт метаболічної активності $27,85 \pm 1,4$ (K_0).

Про наявність чи відсутність ендогенної інтоксикації за умов розвитку хронічного гепатиту судили за коефіцієнтом ендогенної інтоксикації, який визначали за формулою:

$$K = \frac{L_{1,2,ц,г}}{P_{1,2,ц,г}}, \text{ де } K - \text{коефіцієнт ендогенної інто-}$$

ксикації при формах хронічного гепатиту С, цирозі печінки і гепатокарциномі: K_0 - фізіологічний рівень коефіцієнта ендогенної інтоксикації; L_1 - коефіцієнт ендогенної інтоксикації при латентній формі хронічного гепатиту С; L_2 - ендогенної інтоксикації активності сироватки крові при маніфестній формі хронічного гепатиту; $L_{ц}$ - коефіцієнт ендогенної інтоксикації при цирозі печінки; L_r - коефіцієнт ендогенної інтоксикації при гепатокарциномі, $P_{1,2,ц,г}$ - рівні показників пірувату в сироватці крові хворих хронічним гепатитом С, відповідно при латентній формі, маніфестній, цирозі печінки і гепатокарциномі.

Всього обстежено 120 хворих у віці від 16 до 60 років зі встановленим діагнозом хронічний гепатит С. Підтвердження етіології захворювання, здійснювалося у всіх хворих виявленням відповідних серологічних маркерів HCV при негативних результатах індикації маркерів HBV, HAV, HDV, HIV. Серед них виявлена латентна форма хронічного гепатиту С (ЛФ ХГС) - у 58, маніфестна форма хронічного гепатиту С (МФ ХГС) - у 50 хворих, 9 - з діагнозом цироз печінки і 3 хворих з гепатокарциномою (Таблиця 1).

Таблиця 1

Розподіл хворих на хронічний гепатит за генотипом та формою захворювання

Діагноз - хронічний гепатит С	стать (кількість)	Розподіл за генотипами						
		1b	3a	1b/3a	2	1a	1b/2	1a/3a
ЛФ ХГС	Чол - 32	3	7	4	6	5	3	4
	жін - 26	1	5	3	5	4	3	5
МФ ХГС	Чол - 33	13	1	4	2	2	2	6
	жін - 17	7	2	3	1	1	2	4
Цироз	Чол. - 6	3		1			2	
	жін - 3	1		1			1	
Гепатокарцинома	Чол. - 3	2		1				
	жін - 0							
Всього хворих		30	15	17	14	12	13	19

Як видно з таблиці 1, з 58 хворих ЛФ ХГС встановлено генотип 1b у 4 пацієнтів, 3a - 12, 1b/3a у 7 хворих, 2 генотип - 11 пацієнтів, 1a - 9, 1b/2 - 6 і з генотипом 1a/3a - 9 пацієнтів.

Маніфестна форма ХГС встановлена у 50 пацієнтів, серед них у 13, 1, 4, 2, 2, 2 і 6 чоловіків діагностовано відповідно 1b, 3a, 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a. У жінок 1b, 3a, 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a генотипи виявлені відповідно у 7, 2, 3, 1, 1, 2, 4 обстежуваних.

Цироз виявлений у 9 пацієнтів. З них 1b, 1b/3a і 1b/2 генотипи встановлені у 3, 1, 2 чоловіків і у 1, 2 жінок відповідно.

Гепатокарцинома виявлена у 3 пацієнтів, з 1b і 1b/3a генотипу у 2 і 1 відповідно. Всього хронічним гепатитом С було обстежено 120 хворих у 30 встановлених 1b, у 15 - 3a генотип, у 17 - 1b/3a, у 14 пацієнтів 2 генотип, у 12 - 1a, 13 - 1b/2, 19 - 1a/3a генотип.

Аналізуючи коефіцієнт ендogenousної інтоксикації хворих з латентною формою хронічного гепатиту С встановили верхню межу на рівні 105,5 і нижній на рівні 58,25; при середньому ($M \pm m$) значенні $65,2 \pm 8,7$.

При маніфестній формі хронічного гепатиту С коефіцієнт ендogenousної інтоксикації знаходився в інтервалі від 106 до 196,3. ($M \pm m = 152,4 \pm 9,6$)

При цирозі - коефіцієнт ендogenousної інтоксикації був в інтервалі від 197 до 365,5 ($M \pm m = 281,2 \pm 5,4$).

Коефіцієнт ендogenousної інтоксикації при гепатокарциномі у всіх випадках був вище 370,2 (знаходився в інтервалі від 370,2 до 945,3), середні його значення складали $623,4 \pm 49,6$.

Індекс метаболічної активності сироватки крові визначався за формулою:

$$K = \frac{L_{1,2,ц,г}}{P_{1,2,ц,г}}, \text{ де } K - \text{коефіцієнт ендogenousної інто-}$$

ксикації при ЛФ ХГС, МФ ХГС цирозі та гепатокарциномі.

Слід відзначити, що в умовах розвитку хронічного гепатиту С при всіх формах хвороби з різними генотипами (1b, 3a, 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a) відмічалась наявність ендogenousної інтоксикації та збільшення коефіцієнту метаболічної активності.

Спосіб виконують наступним чином:

Визначають вміст пірувату та лактату у хворого на вірусний гепатит С, потім одержані результати вводять у формулу. Індекс метаболічної активності при ЛФ ХГС знаходиться в інтервалі від 58,25 до 105,5, що підтверджує про початковий етап

порушень матеріальних, енергетичних і інформаційних потоків обміну організму. Індекс метаболічної активності при МФ ХГС знаходиться в інтервалі від 106 до 196,3. Підвищення індексу більше 106 свідчить про глибші зміни метаболічних процесів при маніфестній формі. Індекс метаболічної активності в цій стадії знаходиться в інтервалі від 197 до 365,5, що зв'язане з високим рівнем порушення обмінних процесів і біоенергетичного стану організму. При гепатокарциномі індекс метаболічної активності завжди був більше 370 і до 900, що свідчило про високий рівень розпорядкування біосистеми і зрив адаптаційних механізмів контролю гомеостатичної функції організму.

Клінічний приклад

Хворий Д., 42 роки, поступив в лікарню з діагнозом: хронічний гепатит С. Пред'являв скарги на виражену загальну слабкість, гіркоту в роті, відчуття тяжкості в правому підбербер'ї. Об'єктивно: стан задовільний, склери і шкіра нормального кольору, край печінки виступає з під ребрової дуги на 3,0 см, консистенція печінки щільна, край закруглений, край селезінки виступає на 1 см. Дослідження крові на anti-HIV отр., anti-HCV-core/NS-3 -4, -5 і РНК HCV позитивне, рівень вірусемії середній, генотип 1b. Дослідження біохімічні: вміст білірубину - 18 (4; 14) мкмоль/л, АлАТ - 3,1 ммоль/(л), сулемова проба - 1,7 мл, тимолова проба - 8 од; вміст білкових фракцій в межах норми; у загальному аналізі крові - еритроцити 4,3, гемоглобін 139,4, тромбоцити $176,3 \text{ мкл}$, лейкоцити $5,3 \times 10^9/\text{мкл}$, еозинофіли 2,5%, палочкоядерні 2,1% сегментоядерні 53,5%, лімфоцити 32,9%, моноцити 9,1%, лактат - $3,927 \text{ ммоль/л}$, піруват - $0,021 \text{ ммоль/л}$.

Встановлений основний діагноз: гепатит С (РНК HCV+), маніфестна форма, важкий фіброз, стадія загострення.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації по методу Кальфа-Каліфа:

$$ЛІІ = \frac{(4 + 3 + 2 \times 2,1 + 53,5) + 1}{(9,1 + 32,9)(2,5 + 1)} = 0,44, \text{ що знахо-}$$

диться в межах норми.

Розрахунок індексу метаболічної активності сироватки крові при МФ ХГС:

$$K = \frac{L_2}{P_2} = \frac{3,927}{0,021} = 187.$$

У даного хворого є ендogenousна інтоксикація.