

На правах рукописи

Усолкина Елена Николаевна

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А
И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЕГО ТЕРАПИИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Толоконская Наталья Петровна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Краснова Елена Игоревна
(Новосибирский государственный медицинский университет, заведующий кафедрой детских инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, профессор
Хохлова Зинаида Александровна
(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, заведующий кафедрой инфекционных болезней)

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится 30 мая 2012 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел. 8 (383) 229-10-83)

Автореферат диссертации разослан « » апреля 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В условиях диссимбиоза как глобального биологического явления снижение общего уровня здоровья человека сопряжено с негативными изменениями структуры и качества инфекционных болезней, что находит яркое отражение на примере ВГА [Chu С.М., 2005; Чуйкова К.И., 2008; Alam S., 2009; Chatenoud L., Latif N., 2011]. Так, в условиях неравномерного, порой взрывного характера заболеваемости ВГА отмечается кардинальное смещение в возрастной структуре заболевших от детей к старшим возрастным группам [Ющук Н.Д., 2006; Шахгильдян И.В., 2007]. Заболевание у взрослых чаще развивается уже на фоне сочетанной соматической патологии, свидетельствующей о негативных изменениях реактивности организма, иммунитета, наличии эндогенной интоксикации (ЭИ) [Бондаренко А.В., 2007; F.Tabak, 2008; Hwang Y.C., 2011]. Это находит убедительные подтверждения при использовании принципиально новой многофакторной системы клинического анализа, предусматривающей учет характера, хронологии и взаимосвязей исходных видов патологии в значительном временном масштабе в сопоставлении с интегральными лабораторными показателями ЭИ [Хохлова Н.И, Толоконская Н.П., 2007; Василец Н.М., 2011]. Ранее неоднократно показано доминирование случаев ВГА с однородной, часто малосимптомной или стертой клиникой, за которой стоит неблагоприятное качество болезни, что не менее важно, чем риск развития редких, но трудно прогнозируемых тяжелых и фульминантных форм [Соринсон С.Н., 1998; Zaratti L., 2011]. В этих условиях еще более снижается диагностическая ценность клинических симптомов острой фазы в раннем установлении и прогнозировании тяжести болезни и, таким образом, отсутствуют аргументы к обоснованию индивидуальной терапии, эффективно влияющей на ход болезни.

Согласно фундаментальным научным представлениям о биологической роли острого инфекционного заболевания, раннее назначение терапии, рассчитанной на саморегуляцию и разрешение эндогенной интоксикации, предполагает получение кардинально более высокого эффекта не столько в быстром купировании симптомов острой фазы, сколько в содействии профилактике и исцелению хронических болезней, повышению здоровья в целом [Толоконская Н.П, 2007; Хайне Х., 2008]. Этим требованиям отвечает антигомотоксическая терапия, разработанная в соответствии с теорией гомотоксикологии Х.-Х. Реккевега [Reckeweg Н.-Н., 1976], творчески

развивающей традиции холистической медицины в определении здоровья и универсальных практических приемах его восстановления.

Цель настоящего исследования. Совершенствование критериев клинического диагноза при вирусном гепатите А и их использование для обоснования и оценки эффективности антигомтоксической терапии.

Задачи исследования

1. Дать клинико-эпидемиологическую характеристику ВГА в Новосибирске за период 2000 – 2009 гг.

2. Дать интегральную клиническую оценку биохимических показателей эндогенной интоксикации (МДА, ЭКА, РСА) в динамике острой фазы и катамнезе ВГА.

3. Показать практическое применение интегральной системы клинико-лабораторного анализа с учетом определенных видов исходной патологии в диагнозе, оценке динамики и исхода ВГА.

4. Обосновать, разработать схему и оценить эффективность антигомтоксической терапии при ВГА.

Научная новизна. Наряду с нарастанием тяжести ВГА, трудностями дифференцировки его случаев по тяжести при применении представленной в работе интегральной системы клинического анализа впервые показан высокий уровень ЭИ в периоде разгара ВГА и его длительное сохранение в катамнезе при среднетяжелой форме болезни, особенно при определенных видах исходных заболеваний, сопряженных с негативными изменениями реактивности и иммунитета.

Исходя из целостной оценки организма дано обоснование антигомтоксической терапии, разработана ее схема и применена при среднетяжелой форме ВГА, показаны принципиально новые временные и клинические критерии оценки и доказательства ее эффективности по сопоставлениям клинико-биохимических показателей в острой фазе и катамнезе, что в целом демонстрирует ее преимущества перед общепринятой терапией с позиции долгосрочного прогноза в отношении здоровья человека.

Практическая значимость. Представленные результаты изучения клинических проявлений ВГА с учетом определенных видов исходной патологии и в сопоставлении с биохимическими показателями ЭИ расширяют возможности ранней оценки и прогнозирования тяжести заболевания, а также дифференцировки случаев со сходной клинической симптоматикой. Данные о высоком уровне и длительном сохранении ЭИ в катамнезе, особенно при

некоторых видах исходной патологии, и их несоответствие клинике ставят на практике вопрос о негативных изменениях реактивности и служат обоснованию клинических задач терапии. Опыт применения на модели ВГА антигомотоксической терапии, отвечающей запросам саморегуляции организма, и представленные доказательства ее более высокой эффективности раскрывают практическому врачу новые универсальные возможности обеспечения высоких результатов лечения острых инфекционных заболеваний.

Положения на защиту

1. В условиях неравномерной заболеваемости ВГА значительные изменения возрастной структуры заболевших в пользу старших возрастных групп сопряжены со значительным нарастанием тяжести заболевания.

2. Установленное статистически достоверное сходство основных клинических симптомов тяжелой и среднетяжелой форм ВГА в преджелтушном периоде и разгаре болезни служит препятствием к ранней оценке и прогнозированию тяжести заболевания, что преодолевается применением разработанной интегральной системы клинико-лабораторного анализа.

3. Малоинформативные для диагноза и прогноза клинические проявления среднетяжелой формы ВГА сопряжены с высоким уровнем ЭИ в периоде разгара и длительным его сохранением в анамнезе болезни, особенно при определенных видах соматической патологии, что предполагает связь с исходными негативными изменениями реактивности организма.

4. Применение разработанной схемы антигомотоксической терапии в течение трех недель острой фазы среднетяжелой формы ВГА обеспечивает статистически достоверный более выраженный дезинтоксикационный эффект, что доказано результатами динамической оценки биохимических показателей ЭИ в анамнезе болезни.

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены на конференции студентов и молодых ученых «Авиценна» (Новосибирск, 2006, 2007), юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Современное здравоохранение: проблемы и перспективы» (Новосибирск, 2007), VI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства» (Москва, 2008), на I Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2009).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в практической работе Городской инфекционной клинической

больницы № 1 (МБУЗ г. Новосибирска «ГИКБ № 1»), в Новосибирском научно-практическом центре традиционной медицины и гомеопатии.

Публикации результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 1 – в ведущем рецензируемом научном журнале, рекомендуемом для публикаций основных результатов исследования.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц, 15 рисунков, состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, двух глав результатов собственных исследований, раздела по обсуждению результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 279 источников, в том числе 218 отечественных и 61 иностранных авторов.

Личное участие автора. Материал диссертации собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор выражает благодарность коллеге по совместному клиническому исследованию к.м.н., доценту Н.И. Хохловой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании данных ФГУЗ «Центр гигиены эпидемиологии в Новосибирской области» и годовых отчетов МБУЗ г. Новосибирск «ГИКБ № 1» проведен многолетний (2000 – 2009 гг.) эпидемиологический анализ 2699 случаев ВГА, в котором оценивались динамика и характер заболеваемости, пути передачи, распределение больных по возрасту, структура клинических форм и распределение случаев по тяжести. Для оценки возможностей клинического диагноза, а именно, раннего разграничения тяжелых и среднетяжелых форм и прогнозирования тяжести была сформирована группа из 141 чел., находившихся на лечении в МБУЗ г. Новосибирска «ГИКБ № 1» в 2005 – 2009 гг. Она включала всех больных тяжелой формой за этот период (81 чел.) и 60 больных среднетяжелой формой ВГА, отобранных методом случайной выборки. Диагноз подтвержден обнаружением IgM HAV методом ИФА. У всех больных изучались и сопоставлялись между группами клинические симптомы острой фазы и стандартные ФПП.

В целях совершенствования клинического диагноза из общего числа больных у 60 больных среднетяжелым ВГА применена интегральная система клинического анализа, предусматривающая учет и сопоставление частоты,

характера и хронологии в различные возрастные периоды следующих видов заболеваний: 1) острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) – острые респираторные заболевания, ангины и др.; 2) хронические воспалительные заболевания (ХВЗ), обусловленные активацией эндогенной микрофлоры (хронический пиелонефрит, холецистит и др.); 3) заболевания пищеварительной системы; 4) ХЗ дегенеративного характера (с выраженными атрофическими, склеротическими процессами).

Для оценки уровня ЭИ и выявления причин ее формирования у пациентов данной группы (60 чел.) определялись интегральные лабораторные показатели ЭИ: уровень малонового диальдегида в сыворотке крови (МДА), эффективная концентрация альбумина (ЭКА) и резерв связывания альбумина (РСА) в динамике острой фазы и в катамнезе болезни в течение 6 месяцев. Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц в возрасте от 22 до 56 лет (средний возраст $27,1 \pm 2,1$ лет), у которых не выявлялись маркеры ВГ.

Из числа этих 60 больных среднетяжелым ВГА у 30 больных (основная группа) обоснована и применена антигомотоксическая терапия в течение 3 недель по следующей разработанной схеме: Нераг compositum по 1 ампуле (2,2ml) и Lymphomyosot по 1 ампуле (1,1ml) в/м 2 раза в неделю, Coenzym - compositum по 1 ампуле (2,2ml) и Ubichinon – compositum по 1 ампуле (2,2ml) в/м 1 раз в неделю, Traumeel С и Нереел по 1 таблетке 3 раза в день сублингвально. Группу сравнения (контрольная группа) составили другие 30 больных ВГА, получавшие общепринятую терапию.

Интегральная клиническая система оценки динамики болезни и эффективности терапии включала, наряду с анализом клинических симптомов ВГА, определение уровня АлТ, АсТ, ЩФ, ГГТ, билирубина и его фракций, ПТИ, показателей ЭИ в следующие сроки: в течение острой фазы ВГА 4-хкратно с интервалом в неделю и в катамнезе через 1, 3 и 6 месяцев.

Лабораторные и инструментальные методы исследования

Общеклинические методы исследования. Общий анализ крови и мочи, стандартные биохимические исследования проводились на анализаторе «Cobas EMIRA».

Иммуноферментный анализ для определения маркеров ВГ проводился в МБУЗ г. Новосибирска «ГИКБ № 1» с использованием тест-систем НПО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Методы исследования биохимических показателей ЭИ. В сыворотке крови определяли уровень гидрофильного токсичного продукта перекисного

окисления липидов – МДА (ммоль/л), с использованием фотометра КФК-3-01-«ЗОМЗ» при длине волны 532 нм против контроля реактивов.

Для оценки функциональной способности альбумина к связыванию гидрофобных токсинов определяли ЭКА и РСА. Эффективную концентрацию альбумина (г/л) определяли по связыванию специального маркера-гидрофобного флюоресцентного зонда [Добрецов Г. Е. и соавт., 1994], с использованием набора реактивов «Альбумин-Зонд» (Москва) на флюориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). Резерв связывания альбумина (доля свободных центров альбумина) вычисляли по соотношению ЭКА и общей концентрации альбумина и выражали в усл.ед.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием сертифицированной компьютерной программы SPSS 12.0 for Windows. Достоверность различий оценивалась с помощью непараметрических критериев: Манн-Уитни для абсолютных величин и хи-квадрата для относительных величин. Различия считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая клинико-эпидемиологическая характеристика ВГА в Новосибирске. Заболеваемость ВГА в период 2000 – 2009 гг. имела неравномерный, порой взрывной характер, и ее показатели варьировали от 4,02 до 120,9 на 100 тыс. населения (от 71 до 1479 случаев), что происходило в условиях примерно равных санитарно-эпидемиологических условий в регионе. За максимальным подъемом заболеваемости в 2001 г. (120,9, или 1479 случаев в сравнении с 2000 г. – 31,39, или 384 случая), следовал значительный ее спад до минимального в 2003 г. (6,8, или 83 случая). Второй, менее существенный подъем заболеваемости зарегистрирован в 2005 г. (28,96, или 576 случаев в сравнении с уровнем 2004 г. – 8,8, или 104 случая), за которым вновь следовал значительный ее спад в 2006 г. (7,59, или 104 случая) с дальнейшим постепенным снижением к 2009 г. (6,27, или 76 случаев). Установлено неуклонное возрастание доли взрослых и их преобладание среди заболевших ВГА (от 67,7 % до 88,2 %). При этом, если доля лиц в возрасте от 15 до 20 лет среди взрослых больных была максимальной в период подъема в 2001 г. (76,3 %), то в последующие годы отмечалось постепенное ее снижение до 12 % в 2009 г. В 2007 г. доля лиц старше 40 лет резко возросла до 16 % по сравнению с 1 % – 9 % в предыдущие годы. Изменение возрастной структуры было сопряжено с явным нарастанием тяжести болезни. В течение десятилетия у

взрослых доминировали среднетяжелые формы болезни – от 62,0 % до 77,0 %. Но с 2004 г. отмечено постепенное повышение доли тяжелых форм болезни (с 10 % до 26 %), по сравнению с 5,4 % – 7,6 % в период с 2000 – 2003 гг.

Результаты сравнительной оценки общепринятых клинических показателей в диагностике среднетяжелой и тяжелой форм ВГА.

Ретроспективный сравнительный анализ характера течения острой фазы ВГА у 141 чел. (60 чел. среднетяжелой и 81 чел. тяжелой формой) показал значительное сходство клинических симптомов в раннем периоде болезни. Так, у больных обеих групп в начальном периоде болезни отмечалась слабость (100 % и 96 % соответственно), снижение аппетита (96,7 % и 80 %), тошнота (75 % и 81,7 %), рвота (18,3 % и 24 %), $p > 0,05$ и др. У четверти пациентов (25 % и 25,9 %) отмечалось сохранение симптомов интоксикации с появлением желтухи, у части даже их усиление (15 % и 20,9 %). Доминирующим был диспепсический (46,6 % и 51,8 % соответственно) или смешанный (31,6 % и 28,3 %) варианты преджелтушного периода, реже – астеновегетативный (13,3 % и 12,3 %) или гриппоподобный (8,3 % и 7,4 %). Нетипичные для ВГА черты определялись с первых дней болезни, и отмечались не только при среднетяжелой форме (28,3 %), но и при тяжелой (34,5 %), что затрудняло постановку диагноза. Так, регистрировалось постепенное начало болезни с субфебрильной (18,3 % и 19,6 %) или нормальной температурой (10 % и 14,8 %), артралгиями (11,6 % и 23,0 %). Только в поздние сроки болезни удалось выявить достоверные отличия продолжительности симптомов, таких как: слабость – $(12,7 \pm 0,2)$ дней против $(14,1 \pm 1)$ дней соответственно; нарушение сна – $(5,0 \pm 0,82)$ дней против $(8,2 \pm 1,08)$ дней; гипотония – $(2,75 \pm 0,34)$ дней против $(10,2 \pm 0,9)$ дней; тошнота – $(4,5 \pm 0,2)$ дней против $(5,2 \pm 0,4)$ дней; сниженный аппетит – $(10,0 \pm 0,5)$ дней против $(12,3 \pm 1,1)$ дней; желтуха – $(13,5 \pm 0,6)$ дней против $(15,5 \pm 1,5)$ дней, $p < 0,05$. Кожный зуд чаще отмечался при среднетяжелой форме (33,3 % против 16 %), но его продолжительность была достоверно выше при тяжелой форме $(10,1 \pm 0,8)$ против $8,0 \pm 2,42$ дней), $p < 0,05$. Только у больных тяжелой формой ВГА регистрировалась повторная рвота (4,9 %) и анорексия (6,1 %).

Сравнительный анализ стандартных ФПП в исследуемых группах показал, что у 71,6 % тяжелого ВГА исходно уровень АлТ колебался в тех же пределах, как и при среднетяжелом (от 421 до 4010 ед/л), лишь в 28,4 % случаях варьировал от 4015 до 9884 ед/л, и достоверно отличались только средние значения АлТ между группами $(3203 \text{ ед/л} \pm 192,2 \text{ ед/л})$ против 1854 ед/л

± 159 ед/л, $p < 0,05$). Уровень АсТ у 80,2 % больных тяжелым ВГА варьировал в тех же пределах, как и при среднетяжелом (от 345 до 3290 ед/л), и только у 19,8 % больных тяжелым ВГА показатель колебался от 3300 до 12470 ед/л, лишь средний показатель по группе был достоверно выше при тяжелой форме (2609 ед/л $\pm 218,9$ ед/л против 1039 ед/л ± 147 ед/л, $p < 0,05$). У всех больных отмечалось повышение ГГТ, причем средний показатель ГГТ был достоверно выше при тяжелом ВГА (325 ед/л $\pm 30,0$ ед/л против 267,23 ед/л $\pm 25,0$ ед/л, $p < 0,05$). У большинства больных обеих групп наблюдалось повышение ЩФ (95 % и 93 %), ее средние показатели между группами не отличались. Исходно уровень общего билирубина варьировал в одинаковых пределах как при тяжелом ВГА (от 30 до 299 мкм/л), так и при среднетяжелом (от 55 до 291 мкм/л), и только его среднее значение было достоверно выше при тяжелом ВГА (173 мкм/л $\pm 14,1$ мкм/л против 118,9 мкм/л $\pm 10,2$ мкм/л, $p < 0,05$). Уровень ПТИ в исследуемых группах был снижен не только при тяжелой (66,6 %), но и при среднетяжелой форме (48,3 %), что затруднило определение тяжести на ранних сроках болезни, и только сравнение средних показателей (76,5 % $\pm 1,6$ % против 83,1 % $\pm 1,9$ %, $p < 0,05$) позволило ретроспективно выявить достоверные отличия между группами. Причем уровень ПТИ в период разгара в 88,8 % случаях тяжелого ВГА варьировал в тех же пределах, как и при среднетяжелом от 60 % до 100 %, и только в единичных случаях колебался от 47 % до 60 %. У 16 % больных тяжелым ВГА отмечалось снижение мочевины, в отличие от среднетяжелой формы.

Таким образом, совокупность клинико-биохимических симптомов в ранние сроки болезни и даже в ее разгаре не являлась убедительным критерием оценки и прогнозирования тяжести и не давала аргументов к своевременному обоснованию адекватной индивидуальной терапии.

Результаты оценки биохимических показателей ЭИ в разгар ВГА с учетом определенных видов исходной патологии. В поисках аргументов, проясняющих причины и давность формирования ЭИ, и для решения научной задачи совершенствования клинического диагноза из числа 141 больных была сформирована группа из 60 пациентов среднетяжелой формой ВГА, у которых были изучены частота и хронология определенных видов исходной патологии, в сопоставлении с которыми оценивались клинико-биохимические показатели ЭИ.

При сходном течении ВГА у большинства исследуемых выявлялись различные по хронологии и качеству клинические факты, свидетельствующие о

давних негативных изменениях реактивности организма и иммунитета, сопряженных с формированием ЭИ. Так, в 5-летний период, предшествующий ВГА, наблюдались негативные изменения качества ОИЗ, у 31,6 % больных они протекали без ФТ. При этом нарастала частота ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями (хронический бронхит, холецистит, тонзиллит, отит, гайморит и др.). Если в дошкольном возрасте они выявлялись лишь у 13,3 % больных, то в школьном возрасте – уже у 31,6 %, в возрасте 17-30 лет регистрировались у 43,7 % больных, а в возрасте старше 30 лет – более чем у половины пациентов (58,3 %).

Важным аргументом в пользу исходной несостоятельности дезинтоксикационных механизмов организма являются характер и хронология различных видов патологии пищеварительной системы. Она регистрировалась у отдельных пациентов уже в дошкольном возрасте (8,3 %) и школьном возрасте (21,6 %), которая заключалась не только в преходящих функциональных нарушениях (диспепсия, дискинезии желчевыводящей системы, запоры), но и в ХВЗ (хронические гастрит, холецистит и др.). В возрасте 17-30 лет ХВЗ пищеварительной системы отмечалась у трети пациентов – 34,3 % (хронические холецистит, панкреатит, гастрит) и в большинстве случаев имела сочетанный характер. В более старшем возрасте частота патологии пищеварительной системы увеличилась до 41,8 %, имела сочетанный характер, была упорной, особенно при сочетании патологии ЖВС с хроническими запорами у 11,6 %, несмотря на постоянную протезирующую терапию (ферменты, спазмолитики, слабительные).

У 11,6 % больных имели место ХЗ дегенеративного характера (гипертоническая болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата, анемия), которые возникали в возрасте 17-30 лет.

Доказательством высокого уровня ЭИ в разгар болезни являлось повышение у всех 60 больных уровня МДА в сыворотке крови, отражающего содержание гидрофильных лигандов. Он варьировал от 4,1 до 13,2 ммоль/л, средний показатель достоверно отличался от нормы (7,9 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л против 2,8 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л), $p < 0,05$. Также были снижены показатели резервных механизмов дезинтоксикации: у 40 % – ЭКА, варьировал от 24 до 55,6 г/л, но при этом средний показатель по группе был достоверно ниже нормы (36,0 г/л \pm 0,6 г/л против 44,3 г/л \pm 1,6 г/л). Уровень РСА снижен лишь у 21,6 % больных, варьировал от 0,52 до 0,98 усл. ед., но при этом средний показатель был также достоверно ниже нормы (0,8 усл.ед. \pm 0,0 1 усл.ед. против

0,89 усл.ед. \pm 0,02 усл.ед.).

Результаты сопоставления данных исходного соматического статуса с интегральными показателями ЭИ показали, что средние показатели ЭКА были достоверно ниже в подгруппах больных с ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями (35,0 г/л \pm 0,7 г/л против 37,2 г/л \pm 0,7 г/л), с патологией ЖВС в сочетании с хроническими запорами (35,4 г/л \pm 0,6 г/л против 37,3 г/л \pm 0,7 г/л), и особенно низкие – при ХЗ дегенеративного характера (34,9 г/л \pm 1,5 г/л против 38,8 г/л \pm 0,8 г/л) по сравнению с оппозитной группой. В подгруппах больных с наличием ХЗ дегенеративного характера также выявлены достоверно низкие показатели РСА в сравнении с оппозитной группой (0,80 усл.ед. \pm 0,03 усл.ед. против 0,83 усл.ед. \pm 0,02 усл.ед.).

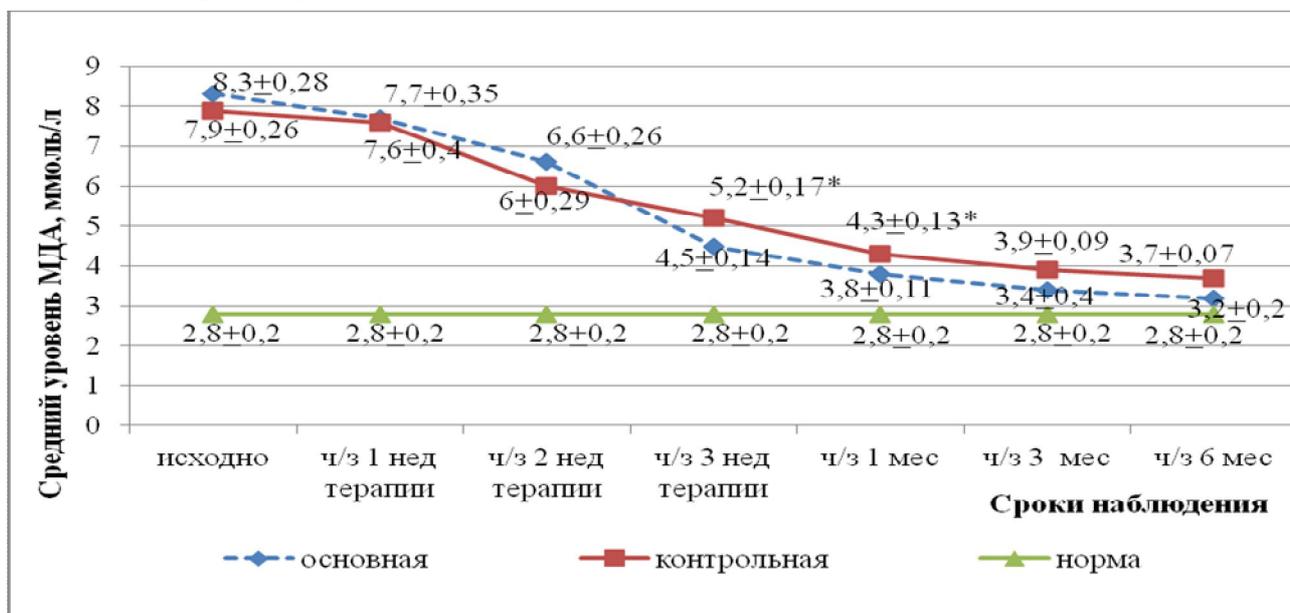
Таким образом, проведенный анализ ставит вопрос о причинах и давности ЭИ, регистрируемой в период острой фазы ВГА.

Динамика разрешения ЭИ в оценке эффективности антигемотоксической терапии при ВГА. Из числа 60 больных среднетяжелым ВГА была сформирована группа из 30 человек, которым была применена обоснованная и разработанная схема антигемотоксической терапии. Первые, но не главные доказательства ее более высокой эффективности по сравнению с контрольной группой (30 чел.), получавшей общепринятую терапию, заключались в достоверно меньшей продолжительности клинических симптомов: слабости – (8,2 \pm 0,3) дней против (12,7 \pm 0,2) дней соответственно, тошноты – (2,2 \pm 0,8) дней против (4,5 \pm 0,2) дней, снижения аппетита – (7,3 \pm 0,7) дней против (10,0 \pm 0,5) дней, нарушения сна – (3,13 \pm 1,08) дней против (5,0 \pm 0,82) дней, желтухи – (9,5 \pm 0,7) дней против (13,5 \pm 0,6) дней, $p < 0,05$.

Средние величины показателей функционального состояния печени исходно, в процессе терапии и по ее окончании достоверно не отличались в сравниваемых группах. Однако, в основной группе выявлена достоверно большая доля лиц с нормализацией биохимических показателей: ГГТ – через 2 недели терапии (60,0 % и 30,0 % соответственно), ЩФ – через 3 недели терапии (93,3 % и 63,3%), АлТ (70,0 % и 50,0%) и АсТ (60,0 % и 43,3%) – через 1 месяц после окончания терапии ($p < 0,05$).

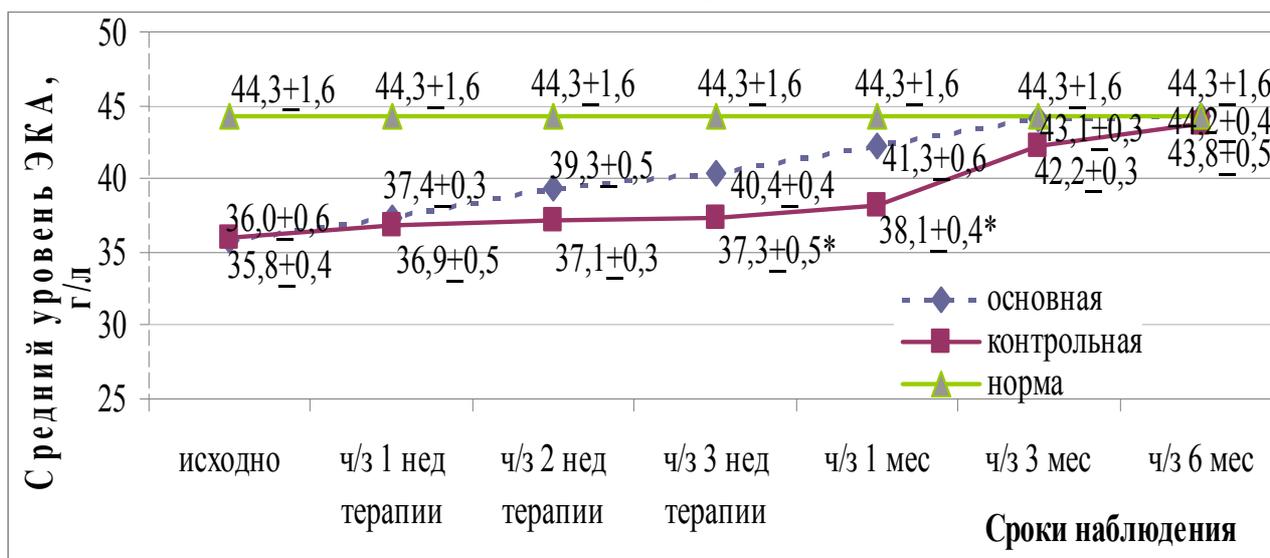
Исследования биохимических показателей ЭИ выявило сохранение ее выраженного уровня в обеих группах независимо от терапии в динамике болезни. Так, через 1 и 2 недели терапии в обеих группах сохранялись достоверные отличия средних показатели МДА, ЭКА и РСА от нормы

($p < 0,05$), достоверные различия между группами отсутствовали (рис. 1, рис. 2, рис. 3). Через 3 недели терапии отмечена положительная динамика средних показателей МДА, ЭКА и РСА, но они по-прежнему достоверно отличались от нормы. Однако в этот период обозначилось более быстрое разрешение ЭИ при антигомотоксической терапии по достоверно более низкому среднему показателю МДА и более высоким средним показателям ЭКА и РСА в основной группе (рис. 1, рис. 2, рис. 3), $p < 0,05$.



Примечание: *достоверность различий между показателями в группах, $p < 0,05$

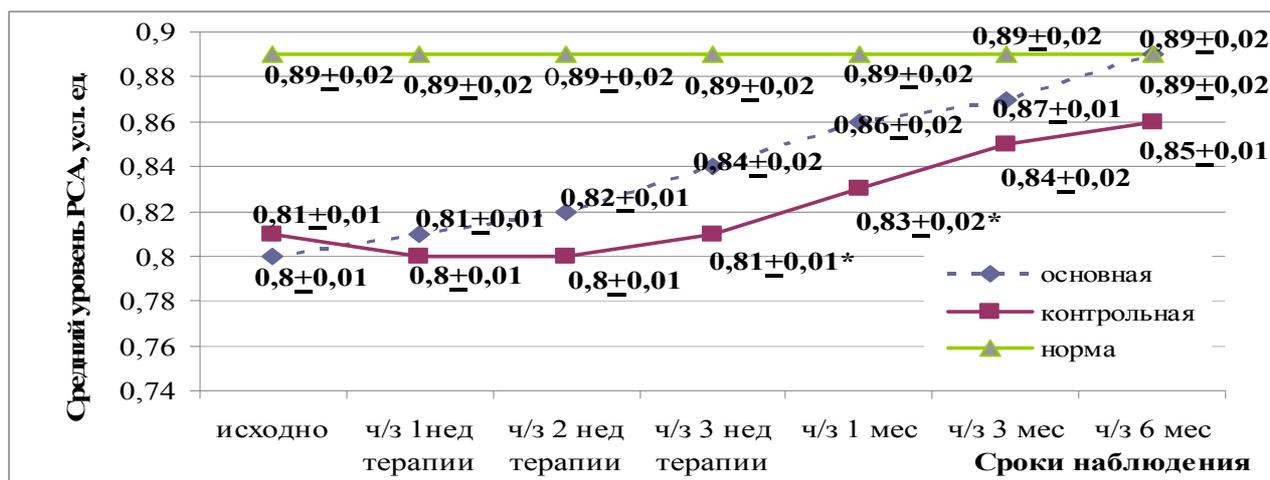
Рис. 1. Динамика средних показателей МДА ($M \pm m$) в основной и контрольной группах



Примечание: *достоверность различий между показателями в группах, $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика средних показателей ЭКА ($M \pm m$) в основной и контрольной группах

Достоверные различия средних показателей МДА, ЭКА и РСА между группами сохранялись и через 1 мес. после терапии, и в эти же сроки в основной группе нормализовался средний показатель РСА. Через 3 мес. по окончании антигомтоксической терапии средние величины всех трех показателей ЭИ достоверно не отличались нормы, тогда как в контрольной группе достоверные отличия показателей от нормы сохранялись как через 3 мес. наблюдения (для МДА, ЭКА и РСА), так и через 6 мес. (для МДА и РСА).



Примечание:*достоверность различий между показателями в группах, $p < 0,05$

Рис. 3. Динамика средних показателей РСА ($M \pm m$) в основной и контрольной группах

Примечательно, что в условиях антигомтоксической терапии у 13 больных во время лечения или по его окончании активизировались естественные резервные реакции дезинтоксикации и иммуномодуляции в виде коротких самокупирующихся эпизодов потоотделения, ОРЗ или ангины с фебрильной температурой, что было сопряжено с разрешением в анамнезе у 4-х хронических запоров.

Таким образом, в результате антигомтоксической терапии в противовес общепринятой достигнут дезинтоксикационный эффект, что доказано исследованиями в анамнезе и является посылом к оптимизации всей системы саморегуляции организма.

ВЫВОДЫ

1. В период 2000 – 2009 гг. в Новосибирске заболеваемость ВГА имела неравномерный характер с преобладанием спорадических случаев, с максимальным подъемом в 2001 г. (120,9, или 1479 случаев в сравнении с минимальным уровнем 2003 г. – 6,8, или 83 случая). Неуклонное нарастание и

преобладание взрослых среди больных ВГА (67,7 % – 88,2 %), изменение их возрастной структуры в пользу лиц старше 40 лет сопряжено со значительным увеличением частоты тяжелых форм болезни (с 5,4 % в 2003 г. до 26 % в 2009 г.).

2. При тяжелой и среднетяжелой формах ВГА в преджелтушном периоде и разгаре болезни установлены статистически сходная частота нетипичных черт болезни: постепенное начало заболевания с субфебрильной температурой (19,7 % и 18,3 % соответственно) или нормальной температурой (14,8 % и 10 %), артралгии (23 % и 11,6 %), сохранения и даже усиления симптомов интоксикации с появлением желтухи (46,8 % и 40 %), а также сходство частоты и выраженности ведущих клинических и биохимических признаков острой фазы.

3. Высокий и стабильный в периоде острой фазы ВГА уровень ЭИ подтвержден статистически достоверными отличиями от нормы средних показателей МДА, ЭКА, РСА у больных среднетяжелой формой ВГА в период разгара (7,9 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л против 2,8 ммоль/л \pm 0,2 ммоль/л; 36,0 г/л \pm 0,6 г/л против 44,3 г/л \pm 1,6 г/л; 0,8 усл.ед \pm 0,01 усл.ед. против 0,89 усл.ед \pm 0,02 усл. ед.) и длительным сохранением их достоверных отклонений от нормы при купировании клинических симптомов. Особо низкие средние показатели ЭКА установлены при ХВЗ, обусловленных эндогенными инфекциями и патологией ЖВС в сочетании с хроническими запорами, а ЭКА и РСА – при ХЗ дегенеративного характера по сравнению с оппозитными группами.

4. Эффективность антигемотоксической терапии ВГА подтверждена статистически достоверным более быстрым купированием основных клинических симптомов болезни, а также достоверными отличиями в частоте нормализации биохимических показателей – через 2 недели терапии – ГГТ (60,0 % против 30,0 % группы сравнения), через 3 недели – ЩФ (93,3 % и 63,3 %) и через 1 месяц по окончании терапии – АЛТ (70,0 % и 50,0 %) и АСТ (60,0 % и 43,3 %).

5. Основным доказательством более высокой эффективности антигемотоксической терапии служат достоверно более ранняя положительная динамика показателей ЭИ по сравнению с контрольной группой: уровнем МДА (4,5 ммоль/л \pm 0,14 ммоль/л против 5,2 ммоль/л \pm 0,17 ммоль/л), ЭКА (40,4 г/л \pm 0,4 г/л против 37,3 г/л \pm 0,5 г/л), РСА (0,84 усл.ед. \pm 0,02 усл.ед. против 0,81 усл.ед. \pm 0,01 усл.ед.) – через 3 недели терапии с сохранением

достоверных различий через 1 месяц в катамнезе, и нормализация в основной группе средних показателей РСА – через 1 месяц, МДА и ЭКА – через 3 месяца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В клинической диагностике следует проявлять настороженность, что маловыраженная клиника преджелтушного периода и разгара ВГА, особенно в старших возрастных группах, в условиях негативных изменений реактивности организма может быть сопряжена с риском тяжелого и неблагоприятного течения болезни.

2. В целях оценки и прогнозирования тяжести болезни, ее динамики и исхода клинические симптомы ВГА, отличающиеся однообразием и малой информативностью, следует учитывать только в сопоставлении с клиническими фактами об исходных заболеваниях, дополняя их по необходимости специальными биохимическими показателями ЭИ (МДА, ЭКА, РСА).

3. Показанное наличие высокого уровня и длительного сохранения ЭИ в катамнезе болезни, сопряженное с негативными изменениями реактивности организма, служит основанием к применению в каждом случае заболевания современной эффективной дезинтоксикационной терапии.

4. Представленные качественные характеристики ВГА, научные обоснования, известная безвредность и доказательства эффективности антигомтоксической терапии позволяют рекомендовать ее к широкому раннему применению в амбулаторной и стационарной практике.

5. Применение интегральной системы клинического анализа, соизмеряющей факты острой фазы и длительного катамнеза, обеспечит практическому врачу высокое качество оценки исхода заболевания с позиции целостного здоровья человека.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Усолкина Е.Н.**, Толоконская Н.П., Хохлова Н.И. Значение данных об исходном статусе пациентов для диагноза и прогноза при вирусном гепатите А // **Дальневосточный журнал инфекционной патологии.** – 2008. – № 12. – С. 160-161, автора – 0,1 п. л.

2. Толоконская Н.П., Василец Н.М., Баган О.А., **Усолкина Е.Н.**, Томиленко Т.Г. Биологические основы в лечении инфекционных заболеваний // **Сибирский консилиум.** – 2007. – № 8 (63). – С. 16-18, автора – 0,1 п. л.

3. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Усолкина Е.Н.**, Патурина Н.Г., Красильникова И.В. Динамика и структура заболеваемости вирусными

гепатитами в Новосибирской области // Сибирский консилиум. – 2007. – № 8 (63). – С. 19-22, автора – 0,1 п. л.

4. **Усолкина Е.Н.**, Толоконская Н.П., Хохлова Н.И. Антигомотоксическая терапия при вирусном гепатите А // Сибирский консилиум. – 2007. – № 8 (63). – С. 26 -29, автора – 0,2 п. л.

5. Василец Н.М., Толоконская Н.П., Хохлова Н.И., **Усолкина Е.Н.** Многофакторная оценка синдрома эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7. – Приложение №1. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва). – С. 248-249, автора – 0,06 п. л.

6. **Усолкина Е.Н.**, Губарева Е.А. Оценка эффективности антигомотоксической терапии у больных острыми вирусными гепатитами // Авиценна-2006 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2006. – С.161-162, автора – 0,13 п. л.

7. Василец Н.М., Баган О.А., **Усолкина Е.Н.** Биологическая терапия инфекционных заболеваний // Авиценна-2007 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск, 2007. – С.137-138, автора – 0,08 п. л.

8. **Усолкина Е.Н.** Оценка эффективности антигомотоксической терапии при вирусном гепатите А // Авиценна-2007 : материалы ежегодной конкурс-конференции студентов и молодых ученых. – Новосибирск. – 2007. – С. 146-147, автора – 0,25 п. л.

9. **Усолкина Е.Н.**, Толоконская Н.П., Хохлова Н.И., Красильникова И.В. Опыт применения антигомотоксической терапии при вирусном гепатите А // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сборник научно-практических работ по материалам Городской инфекционной клинической больницы № 1 г. Новосибирска. – Новосибирск, 2008. – С. 315 – 319, автора – 0,2 п. л.

10. Толоконская Н.П., Василец Н.М., **Усолкина Е.Н.**, Верейкина О.А., Томиленко Т.Г. Результаты применения биологического подхода в лечении больных с инфекционной патологии // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сборник научно-практических работ по материалам Городской инфекционной клинической больницы № 1 г. Новосибирска. – Новосибирск, 2008. – С. 307-310, автора – 0,1 п. л.

11. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., **Усолкина Е.Н.** Критерии тяжести, прогноза и обоснования терапии при вирусных гепатитах // Инфекционные болезни и антимикробные средства : материалы VI научно-практической

конференции. – Москва, 2008. – С.60-61, автора – 0,1 п. л.

12. Василец Н.М., Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Верейкина О.А. Клинический опыт биологической терапии при инфекционных заболеваниях, сопряжённых с различными видами соматической патологии // Инфекционные болезни и антимикробные средства : материалы VI научно-практической конференции. – Москва, 2008. – С.14-15, автора – 0,1 п. л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГА	вирусный гепатит А
ОИЗ	острые инфекционные заболевания
ХВЗ	хронические воспалительные заболевания
ЭИ	эндогенная интоксикация
ХЗ	хронические заболевания
ФТ	фебрильная температура
ЖВС	желчевыводящая система
ФПП	функциональные пробы печени
АлТ	аланинаминотрансфераза
АсТ	аспартатаминотрансфераза
ГГТ	гаммаглутамилтрансфераза
ЩФ	щелочная фосфатаза
ПТИ	протромбиновый индекс
МДА	малоновый диальдегид
ЭКА	эффективная концентрация альбумина
РСА	резерв связывания альбумина