

Критерии клинического диагноза и эффективности биологической терапии при вирусном гепатите А

Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Хохлова Н.И., Василец Н.М.

Criteria of clinic diagnosis and effectiveness of biological therapy in viral hepatitis A

Tolokonskaya N.P., Usolkina Ye.N., Khokhlova N.I., Vasilets N.M.

*НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск*

© Толоконская Н.П., Усолкина Е.Н., Хохлова Н.И., Василец Н.М.

Проведено исследование 60 больных (средний возраст $(28,5 \pm 0,9)$ года) вирусным гепатитом А (ВГА) средней степени тяжести. Диагноз у всех пациентов был верифицирован выявлением IgM к ВГА методом иммуноферментного анализа. В динамике заболевания оценивали клинические симптомы и определяли биохимические показатели функционального состояния печени: уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы. В качестве лабораторного показателя эндогенной интоксикации определяли уровень малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови. Основную группу исследования составили 30 больных, получавших антигомтоксическую терапию; у 30 больных контрольной группы проводилась общепринятая при ВГА патогенетическая терапия. Установлено более быстрое купирование клинических симптомов острой фазы ВГА и нормализация биохимических показателей в основной группе по сравнению с пациентами контрольной группы. В основной группе пациентов в отличие от контрольной группы спустя 3 и 6 мес после окончания терапии средний показатель МДА достоверно не отличался от нормы.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, клинический диагноз, эндогенная интоксикация, биологическая терапия.

The clinical trial of 60 patients (mean age (28.5 ± 0.9) years) with moderate severity hepatitis A (VHA) has been performed. The diagnosis in all patients was verified by detection of IgM to VHA by ELISA. In the course of the disease clinical symptoms and functional status of the liver were evaluated. We determined the activity of alanine transaminase, aspartate transaminase, gammaglutamyl transferase, alkaline phosphatase, and the content of bilirubin. Malondialdehyde (MDA) level in blood serum was determined as a laboratory indicator of endogenous intoxication. Main group consisted of 30 patients treated with antigomotoxic therapy, whereas in the control group (30 patients) the common therapy was carried out. A faster elimination of clinical and biochemical manifestations of the acute phase of VHA was established in the main group compared with the patients of the control group. In contrast to the latter, the average MDA in the main group patients 3 and 6 months after treatment did not differ significantly from the normal values.

Key words: viral hepatitis A, clinical diagnosis, endogenous intoxication, biological therapy.

УДК 616.36-002-071-085-036.8:615.373

Введение

Последние 15 лет в Российской Федерации отмечается неравномерный, порой взрывной характер заболеваемости вирусным гепатитом А (ВГА), в том числе в Новосибирской области. В условиях диссимбиоза как глобального биологического явления наблюдаются негативные изменения качества болезни и структуры ее клинических форм — увеличение доли нетипичных, тяжелых форм и даже регистрация слу-

чаев фульминантного течения ВГА [9, 13, 16]. С начала 1990-х гг. в России произошло смещение возрастной структуры заболевания в пользу взрослых [12]. В этих условиях при известной большой однотипности симптомов острой фазы ВГА еще более обостряется проблема поиска информативных критериев раннего прогноза тяжелого течения болезни и дифференцированного подхода к терапии.

Условием для благоприятного течения болезни служит исходно высокий уровень здоровья, что обес-

печивается общим движением симбиоза, сопряженным с оперативными реакциями внутренней среды [5]. В современный период ВГА у взрослых развивается на фоне хронической соматической патологии, нередко сочетанного характера, свидетельствующей о наличии эндогенной интоксикации (ЭИ), дисбиоза, иммунных нарушений [1, 9]. Это является основанием для использования даже при нетяжелом по формальным внешним критериям течения ВГА более серьезной регулирующей биологической терапии, направленной на дезинтоксикацию, иммуномодуляцию, управление целостным симбиозом. Такая терапия рассчитана на саморегуляцию и активацию процессов самооздоровления, она должна иметь системный характер и быть безвредной [7, 8]. Этим требованиям отвечает антигомотоксическая терапия, разработанная в соответствии с теорией гомотоксикологии Х. Рекевега [15]. Она предусматривает сочетание натуропатических лечебных приемов, включающих использование антигомотоксических препаратов, которые представляют собой комплексы различных веществ (животного, растительного, минерального происхождения), приготовленные по принципам гомеопатии. Учитывая мировой опыт клинического применения антигомотоксических препаратов, продемонстрирована их терапевтическая эффективность при разных видах патологии, в том числе инфекционной [2—4, 7, 11, 14].

Цель исследования — совершенствование критериев клинического диагноза при ВГА, их использование для обоснования и оценки эффективности антигомотоксической терапии.

Материал и методы

В исследование включены 60 больных вирусным гепатитом А с желтушной формой средней степени тяжести, находившиеся на лечении в городской инфекционной клинической больнице № 1 (ГИКБ № 1) г. Новосибирска. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ГИБК № 1 (постановление от 24.03.2004 г.). Больные поступали в стационар на 1—2-е сут желтушного периода. Их возраст варьировал от 15 до 49 лет, составив в среднем $(28,5 \pm 0,9)$ года. Диагноз «вирусный гепатит А» у всех пациентов был верифицирован выявлением IgM к ВГА методом иммуноферментного анализа (ИФА) при отсутствии маркеров вирусных гепатитов В и С (тест-системы

ЗАО «Вектор-Бест», пос. Кольцово, Новосибирская обл.). Для целостной оценки болезни пациента в настоящей работе использована разработанная авторами в соответствии с принципами гомотоксикологии [15] система многофакторного клинического анализа [3, 6, 10].

В динамике заболевания оценивали клинические симптомы и определяли стандартные показатели функционального состояния печени (уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), билирубина, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ)). В качестве лабораторного показателя ЭИ определяли уровень малонового диальдегида (МДА) сыворотки крови. Нормальными значениями МДА считали показатели от 1,6 до 3,9 мкмоль/л, полученные при исследовании 20 клинически здоровых лиц (средний возраст $(27,1 \pm 2,1)$ года), у которых в ИФА маркеры вирусных гепатитов А, В и С не были выявлены.

Учитывали закономерности развития и взаимосвязи различных видов патологии, учтенные в масштабе жизни пациента. При оценке синдрома интоксикации наряду с известными симптомами острой фазы (слабость, тошнота, анорексия, рвота и др.) использовали клинические факты, свидетельствующие об исходной ЭИ. О ней косвенно судили по характеру и давности хронических соматических заболеваний, в частности патологии пищеварительной системы, а также заболеваний дегенеративного характера [8, 15]. Для оценки некоторых аспектов реактивности организма, ЭИ и иммунитета в целом учитывали также частоту, характер и хронологию острых инфекционных заболеваний (ОИЗ) и хронических заболеваний (ХЗ), связанных с активацией эндогенных инфекций (хронические холангиохолестит, бронхит, пиелонефрит и др.).

Основную группу составили 30 больных, получавших антигомотоксическую терапию. У 30 пациентов контрольной группы проводили общепринятую при ВГА патогенетическую терапию (диета № 5, энтеросорбенты, питье, в первые 1—3 сут инфузии 5%-го раствора глюкозы и 0,9%-го раствора хлорида натрия с аскорбиновой кислотой). Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу, частоте соматических заболеваний.

С учетом теории и практики гомотоксикологии [8, 14, 15], а также собственного опыта [3, 7] курс

терапии предусматривал применение естественных методов лечения (изменение характера питания, питьевого режима, оптимизацию работы кишечника, энтеросгель (10 сут)) и антигомотоксических препаратов в течение 3 нед по следующей схеме: внутримышечно *Hepar compositum* 2,2 мл 2 раза в неделю, *Lymphomyosot* 1,1 мл 2 раза в неделю, *Coenzyme-compositum* 2,2 мл 1 раз в неделю, *Ubichinon-compositum* 2,2 мл 1 раз в неделю; сублингвально — Траумеел С 1 таблетка 3 раза в сутки, Нерепел 1 таблетка 3 раза в сутки.

Контроль функциональных проб печени и уровня МДА осуществляли до начала терапии, через 1, 2 и 3 нед от ее начала и затем через 1, 3 и 6 мес по окончании терапии.

Статистическую обработку данных проводили с применением прикладной программы Statistica 6.0, определяли достоверность различий средних величин по критерию Манна—Уитни и относительных величин по критерию χ^2 .

Результаты и обсуждение

При сравнении характера преджелтушного периода в двух исследуемых группах существенных различий не выявлено. В ряде случаев клиническая картина ВГА отличалась от известной ранее, что проявлялось постепенным началом болезни у 20,0% больных, отсутствием фебрильной температуры у 21,7% или даже субфебрильной температуры у 6,7%, возникновением артралгий у 11,6% пациентов. Из числа симптомов интоксикации в начале заболевания наиболее частыми были слабость (100,0%), снижение аппетита (96,7%) и тошнота (81,7%). Реже отмечались головная боль (38,3%), нарушение сна (25,0%), рвота (18,3%). С появлением желтухи у части больных признаки интоксикации сохранялись (25,0%) или даже усиливались (15,0%).

В первые дни желтушного периода у больных обеих групп регистрировался выраженный синдром цитолиза. Желтуха была разной интенсивности (уровень билирубина от 55 до 291 мкмоль/л): в 50,0% случаев она была умеренной, у 8,3% — выраженной. Средние уровни биохимических показателей были сопоставимы в группах больных.

В обеих группах была установлена высокая частота хронических соматических заболеваний (по 83,3%), среди них заболевания органов пищеварения, играю-

щих ключевую роль в обеспечении процессов детоксикации и иммунитета организма (соответственно у 80,0 и 81,6% пациентов исследуемых групп). Патология желчевыводящей системы была выявлена у 50,0% больных основной и 56,6% пациентов контрольной группы и характеризовалась разнообразными дискинетическими нарушениями. У 30,0% больных в обеих группах был диагностирован хронический холангиохолестит. Хронические запоры отмечались у 30,0% представителей основной группы и у 26,6% — контрольной.

В оценке реактивности организма у пациентов с ВГА изучалось соотношение других ОИЗ и хронических соматических заболеваний. В 10-летний период, предшествовавший ВГА, у 33,3% больных основной группы и 36,6% контрольной не отмечалось фебрильной температуры во время ОИЗ и утрачивалась их цикличность, а у 10,0 и 8,3% пациентов в основной и контрольной группах соответственно вообще не регистрировались ОИЗ. Наряду с этим в данный период отмечена высокая частота ХЗ, связанных с активацией эндогенных инфекций, — по 36,6% больных в каждой группе (хронический холецистит — у 30,0 и 30,0%, тонзиллит — у 13,3 и 10,0%, бронхит — у 3,3 и 6,6%, синусит — у 3,3 и 3,3%, пиелонефрит — у 3,3 и 3,3% соответственно). Несмотря на относительно молодой возраст, у 10,0% больных основной и 13,3% пациентов контрольной групп выявлены соматические заболевания дегенеративного характера (деформирующий остеоартроз, узловатый зоб, мастопатия и др.). При большом внешнем сходстве клинических и биохимических симптомов острой фазы у больных ВГА обнаружены существенные изменения в состоянии реактивности организма и иммунитета, что сопряжено с формированием ЭИ [8, 15]. Полученные свидетельства исходного неблагополучия в состоянии здоровья у большинства больных ВГА требовали более серьезной поддержки организма в лечении.

В ходе различной терапии в исследуемых группах установлено, что в основной группе по сравнению с контрольной достоверно раньше купировались слабость ((9,8 ± 0,1) сут против (12,7 ± 0,2), $p < 0,05$), тошнота ((2,2 ± 0,3) сут против (4,5 ± 0,2)), снижение аппетита ((7,3 ± 0,3) сут против (10,0 ± 0,2)), желтуха ((9,5 ± 0,6) сут против (13,5 ± 0,5)). Однако полученные клинические данные не могут рассматриваться

как главные и единственные критерии при сравнении эффективности двух методов терапии.

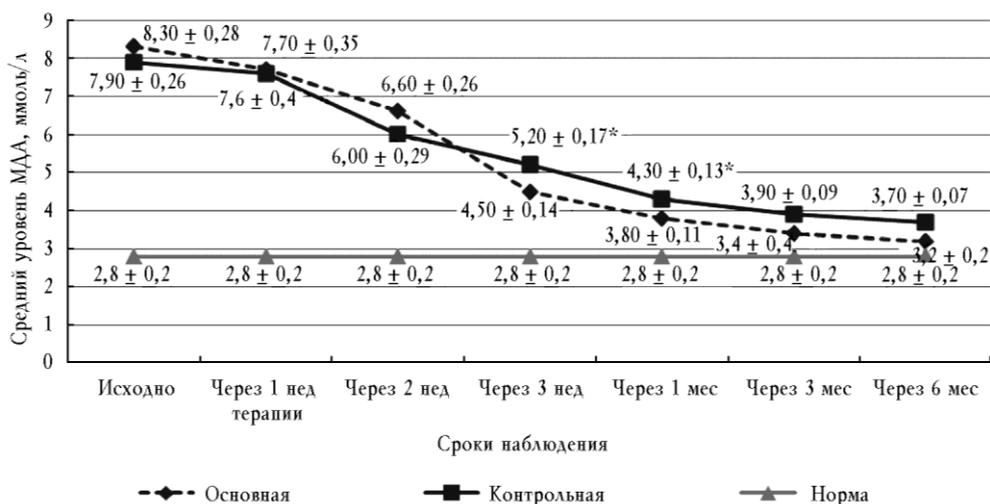
Средние показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина в исследуемых группах во все периоды наблюдения достоверно не отличались (таблица).

Таблица 1

Биохимические показатели у больных ВГА основной и контрольной групп в динамике ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Основная группа						Контрольная группа							
		Исходно	На фоне терапии			После окончания терапии			Исходно	На фоне терапии			После окончания терапии		
			ч/з 1 нед	ч/з 2 нед	ч/з 3 нед	ч/з 1 мес	ч/з 3 мес	ч/з 6 мес		ч/з 1 нед	ч/з 2 нед	ч/з 3 нед	ч/з 1 мес	ч/з 3 мес	ч/з 6 мес
АЛТ, Ед/л	9—43	1854,0 ± 159,0	624,0 ± 109,0	308,0 ± 63,0	117,0 ± 22,3	42,5 ± 3,0	31,9 ± 1,7	24,3 ± 1,5	2115,0 ± 184,0	974,0 ± 109,0	391,0 ± 59,0	121,0 ± 24,6	51,0 ± 6,9	31,0 ± 2,0	20,2 ± 1,3
% норм.			3,3	3,3	10,0	70,0*	93,3	100		3,3	3,3	6,6	50,0*	86,7	100
АСТ, Ед/л	10—34	1039,0 ± 147,0	266,0 ± 62,1	135,0 ± 28,0	56,2 ± 6,6	32,4 ± 1,4	25,7 ± 1,4	21,7 ± 1,1	1283,0 ± 184,0	534,0 ± 85,3	175,0 ± 35,4	67,6 ± 13,4	34,8 ± 3,3	22,2 ± 2,4	20,2 ± 1,6
% норм.			3,3	3,3	43,3	60,0*	86,7	100		3,3	6,6	20,0	43,3*	86,7	90,0
Билирубин, мкмоль/л	5—25	118,9 ± 12,6	66,0 ± 8,9	32,1 ± 1,8	27,4 ± 2,0	25,7 ± 1,4	21,7 ± 1,2	12,7 ± 1,0	119,5 ± 11,4	67,4 ± 7,0	37,5 ± 1,7	27,4 ± 1,5	24,3 ± 1,5	25,7 ± 1,4	13,6 ± 1,0
% норм.			23,3	63,3	96,6	100	100	100		20,0	50,0	86,7	93,3	100	100
ГГТ, Ед/л	7—50	298,6 ± 29,7	267,2 ± 25,0	68,1 ± 9,2	49,0 ± 2,0	42,5 ± 6,4	40,4 ± 1,3	36,0 ± 2,0	279,2 ± 34,0	83,0 ± 1,4	66,0 ± 8,9	55,5 ± 5,3	51,1 ± 5,9	41,4 ± 1,8	37,5 ± 1,7
% норм.				60,0*	83,3*	90,0	100	100		20,0	30,0*	40,0*	76,7	93,3	96,6
ЩФ, Ед/л	100—290	528,8 ± 37,5	512,1 ± 34,0	299,8 ± 22,0	275,9 ± 15,0	266,4 ± 62,0	212,1 ± 9,0	135,8 ± 28,0	483,2 ± 33,6	402,0 ± 39,0	309,4 ± 64,3	288,4 ± 60,1	297,8 ± 20,1	267,2 ± 25,0	232,8 ± 11,9
% норм.			26,6	50,0	93,3*	96,6*	100	100		23,3	40,0*	63,3*	70,0	90,0	100

Примечание. % норм. — количество больных с нормализовавшимися показателями, %: * — достоверность различий между основной и контрольной группами, $p < 0,05$.



Динамика средних показателей МДА ($M \pm m$) в основной и контрольной группах: * достоверность различий между показателями в группах, $p < 0,05$

Однако в основной группе выявлена достоверно большая доля лиц с нормализацией биохимических показателей: ГГТ — через 2 нед терапии (60,0 и 30,0% соответственно), ЩФ — через 3 нед терапии (93,3 и 63,3%), АЛТ (70,0 и 50,0%) и АСТ (60,0 и 43,3%) — через 1 мес после окончания терапии ($p < 0,05$).

Уровень МДА в сыворотке крови до начала терапии был повышен у всех пациентов, средние его значения сопоставимы в основной и контрольной группах и достоверно превышали нормальные показатели (рисунок). Через 3 нед терапии отмечена положительная динамика средних показателей МДА в группах, но

они по-прежнему достоверно отличались от нормы. Однако в этот период обозначилось более быстрое разрешение ЭИ при антигемотоксической терапии по достоверно более низкому среднему показателю МДА. Достоверные различия средних показателей МДА между группами сохранялись и через 1 мес после терапии. Через 3 мес по окончании антигемотоксической терапии средний показатель МДА достоверно не отличался от нормы, тогда как в контрольной группе достоверные отличия показателя МДА от нормы сохранялись как через 3 мес наблюдения, так и через 6 мес.

Ожидаемые позитивные изменения на фоне терапии в плане активизации определенных механизмов защиты находят выражение и в ряде клинических симптомов, отражающих усиление экскреторных и иммунных реакций [5, 8, 15]. В условиях антигемотоксической терапии у 13 больных во время лечения или по его окончании активизировались естественные реакции дезинтоксикации и иммуномодуляции в виде коротких самокупирующихся эпизодов потоотделения, ОРВИ или ангины с фебрильной температурой, что было сопряжено с разрешением в катамнезе у 4 человек хронических запоров. Эти клинические факты расцениваются как признаки позитивных изменений реактивности организма в ходе биологической терапии в условиях острого инфекционного заболевания, в данном случае ВГА. Самопроизвольное купирование этих экскреторных реакций в короткие сроки является важным свидетельством более высокого качества саморегуляции организма.

Заключение

За внешне сходной клинической симптоматикой у больных ВГА установлено разное качество болезни, в том числе и различная выраженность ЭИ, дифференцировка чего стала возможной по совокупности клинических фактов, связанных с исходной соматической патологией, и лабораторных показателей ЭИ (уровня МДА).

На модели ВГА продемонстрирована эффективность предложенной схемы биологической терапии, направленной на активизацию естественных механизмов дезинтоксикации и корректирование иммунитета в целом. Установлено более быстрое купирование клинических и биохимических симптомов острой фа-

зы ВГА в основной группе, получавшей антигемотоксическую терапию, по сравнению с группой контроля.

Однако эти факты не являются достаточными аргументами преимуществ использованной биологической терапии. В этом плане большее значение имело достоверно более существенное снижение уровня МДА в основной группе по сравнению с контрольной сразу по окончании терапии. Дополнительным доказательством эффективности биологической терапии было появление во время лечения и по его окончании определенных клинических реакций, не относящихся к вирусному гепатиту: коротких самокупирующихся эпизодов острых респираторных заболеваний и ангин с фебрильной температурой, экзантем, потливости.

Подтверждением их целесообразности, оптимизации механизмов саморегуляции организма у пациентов основной группы было восстановление на этом фоне ранее длительно нарушенных важных функций организма (например, разрешение хронических запоров). Эпизод ВГА, как и любого острого инфекционного заболевания человека, следует рассматривать как совокупность универсальных экскреторных и иммунных реакций организма, которые направлены на разрешение токсикоза [5]. Предлагаемая биологическая регулирующая терапия, примененная в острый период инфекционного заболевания (ВГА), нацелена не столько на более быстрое купирование симптомов гепатита, сколько на профилактику и излечение хронической соматической патологии дегенеративного характера и восстановление уровня здоровья в целом.

Литература

1. Бондаренко А.В., Устюжанинов В.Н., Глушкова Т.В. и др. Неблагоприятное влияние сопутствующих заболеваний на течение и исходы суперинфекции HAV + HBV // Материалы юбил. рос. науч. конф., посвящ. 175-летию со дня рождения С.П. Боткина. СПб., 2007. С. 222—223.
2. Ланнинггер-Боллинг Д. Практическое применение гомеотоксикологии для терапии инфекционных заболеваний // Биол. медицина. 1995. Т. 1. С. 53—54.
3. Литвинова М.А. Эффективность антигемотоксической терапии в сочетании с малыми дозами бильтрицида при хроническом описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 27 с.
4. Тобкалова С.Т., Бекенова Д.С. Опыт применения гомеопатического метода лечения у больных с острыми вирусными гепатитами А, В и D в Кыргызстане // Экология и гомеопатия. М., 2001. С. 218—230.
5. Толоконская Н.П. Биологический смысл острых инфекционных заболеваний в общей линии здоровья человека // Инфекционные болезни. 2009. Т. 2 (прил. 1). С. 256.

6. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигомотоксической терапии при хроническом описторхозе. Сообщение 1. Совокупная клиническая оценка // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2007. Т. 1. С. 8—11.
7. Толоконская Н.П., Чабанов Д.А. Реактивность организма и эффективность антигомотоксической терапии при хроническом описторхозе. Сообщение 2. Терапия // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2007. Т. 2. С. 7—11.
8. Хайне Х. Учебник биологической медицины: пер. с немецкого. М.: Арнебия, 2008. 244 с.
9. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М., Губарева Е.А. Вирусный гепатит А у взрослых на современном этапе // Инфекцион. болезни. 2006. Т. 4. С. 28—31.
10. Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Лапицкая Н.М. и др. Критерии оценки эндогенной интоксикации при остром вирусном гепатите В и их клиническое значение // Инфекцион. болезни. 2007. Т. 2. С. 11—15.
11. Черных А.А. Антигомотоксические препараты в лечении внутренних болезней. СПб.: Центр гомеопатии, 2004. 248 с.
12. Ющук Н.Д., Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А — важная общеклиническая проблема // Клинич. медицина. 2006. Т. 5. С. 19—24.
13. Hwang Y.C. Fulminant Type 1 diabetes mellitus associated with acute hepatitis A // Diabet. Med. 2010. V. 27, № 3. P. 366—367.
14. Metelman H., Glatthaar-Saalmuller B. Antiviral action of homeopathic medication // Biomedical therapy. 2000. V. 1. P. 160—164.
15. Reckeweg H.-H. Homotoxikologie. Baden-Baden: Aurelia, 1976.
16. Zaratti L., Meleleo C., Serino L. et al. Epidemiology and prevention of hepatitis A and B in developing countries // Ig. Sanita Pubbl. 2011. V. 67, № 1. P. 119—128.

Поступила в редакцию 22.05.2012 г.

Утверждена к печати 30.05.2012 г.

Сведения об авторах

Н.П. Толоконская — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней НГМУ, зав. отделом региональных проблем инфекционной патологии НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Е.Н. Усолкина — ассистент кафедры инфекционных болезней НГМУ, науч. сотрудник НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Н.И. Хохлова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней НГМУ, ст. науч. сотрудник НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Н.М. Василец — ассистент кафедры инфекционных болезней НГМУ, науч. сотрудник НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН (г. Новосибирск).

Для корреспонденции

Хохлова Наталья Игоревна, тел. 8 (383) 334-84-38; e-mail: pathol@soramn.ru

