

УДК 615.281:612.017.1:616.36-002

*О.Д. Луговський***ВПЛИВ АМІЗОНУ НА СТАН СИСТЕМИ ІНТЕРФЕРОНУ У ХВОРИХ НА ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ А**

Державний заклад «Луганський державний медичний університет»

Резюме. У роботі представлені результати вивчення системи інтерферону у хворих на вірусний гепатит А (ВГА). Встановлено, що у хворих на ВГА є значне зниження концентрації показників системи інтерферону, а

застосування амізону сприяє нормалізації вмісту проти-вірусного фактору.

Ключові слова: вірусний гепатит А, інтерферон, амізон.

Вступ. Вплив системи інтерферону (ІФН) на різні ланки гомеостазу, неоднорідність ІФН, що виробляються різними групами клітин при різних патологічних станах, включаючи вірусні гепатити, диктує необхідність оцінки стану системи ІФН не за окремими характеристиками, а за сумою параметрів - так званому інтерфероновому статусу (ІФН- статус) [1, 3, 5].

Інтерферони – це родина глікопептидів, які поділяють на два типи. Тип I – α -ІФН та β -ІФН; α -ІФН продукують переважно лейкоцити, моноцити, макрофаги, а також епітеліоцити і фібробласти; має приблизно 20 варіантів білків, які пригнічують проліферацію вірусів; β -ІФН продукують переважно фібробласти та епітеліоцити. Відомо два варіанти β -ІФН ($\beta 1$ і $\beta 2$), які також інгібують проліферацію вірусів.

Важливе значення має γ -ІФН. Його продукують активовані CD8+ і CD4+ лімфоцити, природні кілери. γ -ІФН проявляє противірусну, антипаразитарну та слабку антибактерійну дію, інгібує вірусну проліферацію та проліферацію пухлинних клітин, проявляє імуномодулювальну дію.

Інтерферони активують латентну ендорибонуклеазу, яка призводить до руйнування вірусної РНК; пригнічують синтез вірусної РНК білків капсиду і суперкапсиду вірусу, чим реалізується противірусний ефект за рахунок пригнічення реплікації вірусу.

Найважливішим біологічним ефектом гамма-ІФН є імуномодулююча дія, яка опосередкована посиленням експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I та II класів; регуляцією чутливості імунокомпетентних клітин до цитокінів; активацією цитотоксичних ефекторних клітин [1, 4, 7].

У 1995 році за дозволом Міністерства охорони здоров'я України та Фармакологічного комітету вперше вивчена ефективність амізону як лікувального та профілактичного засобу в період епідемічного спалаху ВГА та ВГЕ у містах Кіровоград та Первомайську, а також інших населених пунктах Луганської області, населення яких вживало інфіковану воду з річки Сіверський Донець. У 2002 році, виходячи з попереднього досвіду, амізон застосований для екстреної профілактики в період локального водного спалаху ВГА у м. Свердловськ Луганської області [2, 6, 8].

Мета дослідження. Вивчити активність системи інтерферонів сироватки крові у хворих на вірусний гепатит А.

Матеріал і методи. З метою оцінки вихідного стану імунної системи 114 мешканців віком 18-40 років, великого промислового регіону Луганської області, проведено імунологічне дослідження, що включало вивчення показників, які характеризували окремі фактори неспецифічного протиінфекційного захисту.

З метою створення власних нормативних імунологічних показників нами обстежено 98 дорослих практично здорових чоловіків і жінок віком від 25 до 35 років, які постійно мешкають у м. Луганську.

Визначення концентрацій інтерферонів (сироваткового інтерферону – СІФ, α - і γ -ІФН) у периферичній крові здійснювали на лабораторному обладнанні Sanofi Diagnostic Pasteur (Франція) на базі Луганського обласного центру з боротьби та профілактики синдрому набутого імунодефіциту. Дослідження СІФ проводили за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва Науково-виробничого об'єднання «Диагностические системы» (Нижний Новгород, Российская Федерация), а для α - і γ -ІФН використовували реагенти виробництва «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Российская Федерация). Кількісну оцінку результатів проводили методом побудови калібрувальної кривої, що відображає залежність оптичної щільності від концентрації стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки.

Накопичений досвід профілактичного застосування амізону в період із 1995 по 2002 рік послужив підставою для широкого застосування амізону в період великого водного спалаху ВГА в м. Суходольську Луганської області у червні-серпні 2003 року. У цих екстремальних умовах амізон був застосований як індуктор ендogenous інтерферону за схемою, однак беручи до уваги високий рівень інфікування ВГА населення, вирішено призначати більш тривалий час у контингентах ризику. Після основного курсу профілактичного прийому амізону, препарат призначали в мінімальних підтримуючих дозах (0,25 г 2 рази на тиждень) тривалістю до місяця. Відмічено, що

включення амізону до загального комплексу протиепідемічних заходів знижувало інтенсивність епідемічного процесу у 2,4 раза в липні й у 3,8 раза в серпні, після чого захворюваність реєструвалася у вигляді спорадичних випадків.

Результати дослідження та їх обговорення.

Виходячи із наведеного вище, нами проведено вивчення концентрації в периферичній крові α - і γ -ІФН, а також загальної активності інтерференової системи. Результати визначення концентрації інтерферонів наведені у табл. 1.

У хворих на ВГА відмічається суттєве зниження інтерференової активності – СІФ (за рахунок зменшення концентрації в периферичній крові α -ІФН на 31,2 % та γ -ІФН – на 45,3 %). Суттєво знижена активність системи інтерферонів (на 72,7 %). Таке зниження концентрації α - і γ -ІФН сприяє пониженню протівірусної активності організму хворих на ВГА, а також порушенню регуляції чутливості імункомпетентних клітин до інших цитокінів, активації цитотоксичних клітин.

В осіб, які підлягали проведенню профілактики захворювання на ВГА в період спалаху, до початку її проведення вивчений стан системи інтерферону, а саме: концентрація α -ІФН та γ -

ІФН у сироватці крові та загальна активність СІФ (табл. 2).

У всіх обстежених осіб, в яких високий ступінь ризику інфікування вірусом ВГА в період водного спалаху цієї інфекції, до початку хіміо-профілактики, відмічається пригнічення продукції інтерферону, що проявлялося, поряд із суттєвим зменшенням активності СІФ, також пониженням концентрації α - та γ -ІФН у сироватці крові.

При проведенні імунологічного дослідження після завершення екстреної хіміо-профілактики встановлено виражений позитивний вплив амізону на інтерфероновий статус обстежених. При цьому активність СІФ та концентрації α -ІФН і γ -ІФН вірогідно зросли та досягли нижньої межі норми для відповідних показників ($p > 0,1-0,05$) (табл. 3).

Після завершення екстреної хіміо-профілактики, активність СІФ в осіб групи зіставлення залишалась у 1,4 раза меншою показника практично здорових осіб ($p < 0,05$) і в 1,36 раза нижчою відповідного показника основної групи ($p < 0,05$), при цьому зростання відносно початкового значення становило 2,1 раза ($p < 0,05$). Концентрація

Таблиця 1

Показники системи інтерферонів у хворих на вірусний гепатит А

Показники	Одиниця виміру	Практично здорові особи (n=98), M \pm m	Хворі на ВГА (n=114), M \pm m	Ступінь імунних порушень	P
α -ІФН	пг/мл	22,3 \pm 0,6	17,0 \pm 1,2	II	<0,01
γ -ІФН	пг/мл	18,6 \pm 0,8	12,8 \pm 0,05	II	<0,01
СІФ	МО/мл	2,85 \pm 0,05	1,65 \pm 0,03	III	<0,01

Примітка. P розраховано між показниками хворих на ВГА та практично здорових осіб

Таблиця 2

Показники системи інтерферону в осіб, які підлягали проведенню профілактичних заходів у період водного спалаху гепатиту А, до початку хіміо-профілактики (M \pm m)

Показники	Практично здорові особи (n=98)	Групи обстежених хворих		P між групами хворих
		Основна (n=58)	Зіставлення (n=56)	
α -ІФН, пг/мл	22,3 \pm 0,6	16,9 \pm 1,2	17,2 \pm 1,3	>0,05
γ -ІФН, пг/мл	18,6 \pm 0,8	12,7 \pm 0,5	12,9 \pm 0,7	>0,05
СІФ, МО/мл	2,85 \pm 0,05	1,63 \pm 0,03	1,67 \pm 0,04	>0,1

Таблиця 3

Показники в осіб, які підлягали проведенню профілактичних заходів у період водного спалаху гепатиту А після завершення хіміо-профілактики (M \pm m)

Показники	Практично здорові особи (n=98)	Групи обстежених хворих		P між групами хворих
		Основна (n=58)	Зіставлення (n=56)	
α -ІФН, пг/мл	22,3 \pm 0,6	21,8 \pm 0,6	17,9 \pm 0,7*	<0,05
γ -ІФН, пг/мл	18,6 \pm 0,8	18,3 \pm 0,4	15,2 \pm 0,5*	<0,05
СІФ, МО/мл	2,85 \pm 0,05	2,78 \pm 0,11	2,04 \pm 0,12*	<0,05

Примітка. * – $p < 0,05$; p – показник вірогідності відмінностей між групами хворих на ВГА та групою практично здорових осіб

Таблиця 4

Градації концентрації α -інтерферону в сироватці крові осіб, які підлягали проведенню профілактичних заходів у період водного спалаху гепатиту А до початку екстреної хіміопротекції

Градації концентрації	Групи обстежених осіб	
	Основна, абс./% (n=58)	Зіставлення, абс./% (n=56)
13,3-14,0	2/3,4	1/1,8
14,1-14,8	3/5,2	4/7,1
14,9-15,6	5/8,6	4/7,1
15,7-16,4	8/13,8	7/12,5
16,5-17,2	11/19,0	10/17,9
17,3-18,0	6/10,4	7/12,5
18,1-18,8	4/6,9	4/7,1
18,9-19,6	2/3,4	2/3,6
19,7-20,4	2/3,4	2/3,6
20,5-21,2	1/1,7	1/1,8
21,3-22,0	2/3,4	2/3,6
22,1-22,8	3/5,2	3/5,4
22,9-23,6	1/1,7	2/3,6
23,7-24,4	1/1,7	1/1,8
24,5-25,2	3/5,2	3/5,4
25,3-26,0	2/3,4	2/3,6
26,1-26,8	2/3,4	1/1,8
Норма	(22,3±0,6) пг/мл	

Таблиця 5

Градації активності сироваткового інтерферону в осіб, які підлягали проведенню профілактичних заходів у період водного спалаху гепатиту А до початку екстреної хіміопротекції

Градації активності	Групи обстежених осіб	
	Основна, абс./% (n=58)	Зіставлення, абс./% (n=56)
1,38-1,43	2/3,4	1/1,8
1,44-1,49	4/6,9	4/7,1
1,50-1,55	8/13,8	7/12,5
1,56-1,61	10/17,2	9/16,1
1,62-1,67	14/24,1	12/21,4
1,68-1,73	9/15,5	10/17,9
1,74-1,79	6/10,4	7/12,5
1,80-1,85	3/5,2	4/7,1
1,86-1,91	2/3,4	2/3,6
Норма	(2,85±0,03) МО/мл	

α -ІФН у сироватці крові осіб групи зіставлення підвищилась відносно вихідного рівня в середньому в 1,4 раза, але залишалася меншою показника практично здорових осіб в 1,23 раза ($p<0,05$) та значення в основній групі в 1,22 раза ($p<0,05$). Вміст γ -ІФН у цей період обстеження був в 1,2 раза меншим показника практично здорових осіб ($p<0,05$) та показника основної групи ($p<0,05$).

За аналізом рівня α -ІФН у сироватці крові з використанням методу градацій встановлено, що в семи осіб (12,1 %) основної групи, концентрація α -ІФН була помірно підвищеною відносно

норми та знаходилася в межах градацій 24,5-26,8 пг/мл, у восьми обстежених (13,8 %) – у межах норми і дорівнювала значенням градацій 20,5-24,4 пг/мл (табл. 4). У 43 осіб (74,1 %) основної групи рівень α -ІФН у сироватці крові до початку хіміопротекції був зниженим відносно норми, що відповідало значенням градацій 13,3-20,4 пг/мл.

Сумарно рівень α -ІФН у сироватці крові осіб основної групи дорівнював у середньому $16,9\pm 1,2$ пг/мл, що було менше значень норми в 1,32 раза ($p<0,05$). У переважній більшості осіб, що склали

групу зіставлення у 41 (73,2 %), значення α -ІФН були у межах градацій 13,3-20,4 пг/мл, у шести осіб (10,7 %) – у межах 24,5-26,8 пг/мл, у дев'яти обстежених (16,1 %) – у межах градацій 20,5-24,4 пг/мл. У цілому концентрація α -ІФН у осіб групи зіставлення складала в середньому $17,2 \pm 1,3$ пг/мл, що було в 1,3 раза нижче норми ($p < 0,05$).

У більшості обстежених осіб у період епідемічного спалаху ВГА до початку проведення екстреної хіміопротекції мало місце зниження концентрації γ -ІФН у сироватці крові. В основній групі обстежених рівень γ -ІФН був знижений відносно показника практично здорових осіб у 1,46 раза (при нормі $18,6 \pm 0,8$ пг/мл); ($p < 0,01$) та складав у середньому $12,7 \pm 0,5$ пг/мл. В обстежених, які склали групу зіставлення, концентрація γ -ІФН до початку проведення екстреної хіміопротекції була зменшена в середньому в 1,44 раза та дорівнювала $12,9 \pm 0,7$ пг/мл; ($p < 0,01$).

При застосуванні методу градацій відносно показника СІФ отримані наступні дані. Як відображено в табл. 5, у переважній кількості обстежених, які склали основну групу, а саме в 47 осіб (81,0 %) та в більшості осіб групи зіставлення – у 45 осіб (80,4 %), значення цього показника коливалися в межах 1,50-1,79 МО/мл, що свідчило про однотипність сформованих груп.

Сумарна активність СІФ до початку проведення екстреної хіміопротекції в обстежених осіб основної групи була зниженою в 1,75 раза (при нормі $2,85 \pm 0,03$ МО/мл; $p < 0,01$), а в групі зіставлення – в 1,71 раза ($p < 0,01$).

Висновок

Найбільш суттєвим порушенням у хворих на вірусний гепатит А є значне зниження концентрації інтерферонів, яке суттєво впливає на активність неспецифічного протиінфекційного захисту і на нормалізацію та активацію адаптивного імунітету. Застосування амизону сприяє нормалізації

вмісту системи інтерферону в сироватці крові, що підвищує рівень противірусного захисту організму обстежених. Саме підвищення вмісту інтерферону в сироватці крові обстежених є лабораторним (імунологічним) критерієм підвищення противірусного захисту організму, в тому числі відносно вірусного гепатиту А, та в епідеміологічному плані забезпечує зниження імовірності захворювання на вірусний гепатит А в період водного спалаху цієї інфекції.

Література

1. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
2. Луговсков А.Д. Анализ эффективности профилактического применения амизона при вспышечной заболеваемости вирусными гепатитами А и Е в промышленном регионе / А.Д. Луговсков // Пробл. екол. та мед. генетики і клін. імунол.: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків, 2004. – Вип. 6 (59). – С. 438-447.
3. Михайлов М.И. Гепатит А: проблемы диагностики, эпидемиологии и вакцинопрофилактики / М.И. Михайлов, И.В. Шахильдян // Леч. врач. – 2005. – № 1. – С. 14-18.
4. Попова О.Е. Гепатит А (общие вопросы этиологии, диагностики и вакцинопрофилактики) / О.Е. Попова, Н.А. Замятина // Мир вирусных гепатитов. – 2001. – № 8. – С. 5-8.
5. Порушення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.С. Моложава [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2008. – № 4. – С. 82-89.
6. Фролов В.М. Глутаргин в лечении больных вирусным гепатитом А при эпидемической заболеваемости / В.М. Фролов, А.Н. Тищенко, Н.И. Хомулянская // Ліки України. – 2003. – № 9 (74). – С. 46-48.
7. Фролов В.М. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, С.Е. Казакова // Клин. лаб. диагност. – 1994. – № 1. – С. 10-13.
8. Чистенко Г.А. Эпидемиология. Противоэпидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней / Г.А. Чистенко, А.Н. Близнюк. – М.: Новое знание, 2007. – 368 с.

ВЛИЯНИЕ АМИЗОНА НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А

А.Д. Луговсков

Резюме. В работе представлены результаты изучения системы интерферона у больных вирусным гепатитом А (ВГА). Показано, что у больных ВГА концентрация показателей системы интерферона снижается значительно, а применение амизона способствует нормализации уровня противовирусного фактора.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, интерферон, амизон.

THE EFFECT OF AMIZONE ON THE STATE OF THE SYSTEM OF INTERFERON IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS A

A.D. Lugovskov

Abstract. The paper submits the results of studying the system of interferon in patients with viral hepatitis A (VHA). It has been established that a significant decrease of the concentration of the indicators of the interferon system is observed in patients with VHA, whereas the use of amizone contributes to a normalization of the content of the antiviral factor.

Key words: viral hepatitis A, interferon, amizone.

SI "State Medical University" (Lugans'k)

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 2 (66). – P. 76-79