

**ВПЛИВ АМІЗОНУ НА ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ
ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ ПРИ ЕКСТРЕНІЙ
ХІМІОПРОФІЛАКТИЦІ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А В
ПЕРІОД ВОДНОГО СПАЛАХУ ЦЬЄЇ ІНФЕКЦІЇ В
УМОВАХ ІНДУСТРІАЛЬНОГО РЕГІОНУ**

О.Д.Луговський

Луганський державний медичний університет

Вступ

По своїй медичній значущості і величині соціально-економічного збитку вірусні гепатити на сьогодні займають провідне місце в структурі інфекційної патології [2, 6, 8, 10]. В теперішній час вірусні гепатити представляють досить складну проблему, все ще далеку від свого рішення [2, 7, 8, 15, 16]. На сучасному етапі, як і в більш ранній період, зберігається високий епідемічний потенціал всіх відомих вірусних гепатитів, зокрема і вірусного гепатиту А (ВГА). Згідно епідеміологічних досліджень останніх років, в Україні щорічно реєструється більш ніж 60 тис. випадків ВГА, що обумовлено в першу чергу, незахищеністю водогінних мереж муніципальних утворень від вірусного забруднення водопровідної води [10]. Незадовільний технічний стан водопроводів поряд з прогресуючим антропогенним забрудненням поверхневих та підземних джерел водопостачання примушує звернути увагу на розробку засобів ефективних схем та засобів профілактики ВГА [1, 59, 10, 11]. У цьому аспекті одним з перспективних напрямків терапії і профілактики, що мають вірусну етіологію, є розробка препаратів - індукторів системи інтерферону 3, 12.

Нашу увагу привернула можливість використання з метою профілактики ВГА препарату вітчизняного виробництва амізону, що відноситься до групи противірусних засобів для системного застосування з вираженими інтерферогенними, протизапальними, жарознижуючими і анальгезуючими властивос-

тями [12]. За хімічною структурою амізон є похідним ізоникотинової кислоти (N-метил-4-бензилкарбамидопіридинію йодид). Препарат синтезований в Інституті фармакології і токсикології АМН України, пройшов повний цикл експериментальних і клінічних досліджень і згідно з рішенням Фармакологічного комітету МЗ України (протокол № 8 від 31.10.1996 р.) дозволений до застосування в клінічній практиці. Як показали результати експериментальних досліджень, що проведені в Інституті фармакології і токсикології АМН України, а також подальші клінічні спостереження, амізон малотоксичний, не володіє канцерогенним, тератогенним, мутагенним, ембріотоксичним ефектами. Препарат вельми позитивно себе зарекомендував як засіб екстреної хіміопрфілактики в осередках вірусних інфекцій (вірусний гепатит Е, епідемічний паротит, вітряна віспа, краснуха), а також в якості засобу профілактики ГРВІ в групі часто і тривало хворюючих дітей і підлітків в період сезонного підйому захворюваності на грип А2. У низці робіт показано, що профілактичний ефект амізону при вірусних інфекціях пов'язаний з істотним збільшенням концентрації сироваткового інтерферону і стимуляцією ряду чинників природної антиінфекційної резистентності. У наших попередніх роботах був встановлений позитивний ефект амізону в якості засобу екстреної хіміопрфілактики ВГА в період водного спалаху цієї інфекції [6].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: "Епідеміологія і профілактика вірусного гепатиту А в умовах великого промислового регіону" (№ держреєстрації 0104U002935).

Метою роботи було вивчення впливу амізону на деякі імунологічні показники, зокрема стан клітинного імунітету у осіб з високим ризиком інфікування ВГА в період водного спалаху цієї інфекції.

Матеріали та методи дослідження

Імунні показники були вивчені в період епідемічного спала-

ху ВГА водного характеру у м. Суходольську Луганської області в 2003 році. Для аналізу імунологічних показників були обрані 174 особи, при цьому усі обстежені в імунологічному плані були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком та статтю. Основна група (102 особи) в якості засобу профілактики отримувала вітчизняний противірусний препарат амізон (по 0,25 г 3 рази на день, потім 3 доби - по 0,25 г 2 рази в день, далі протягом тижня по 0,25 г 1 раз на добу, після чого по 0,25 г 2 рази на тиждень до завершення водного спалаху ВГА); група зіставлення (62 особи), що також проживали в епідемічному вогнищі, отримували в якості засобу екстреної хіміопротекції мефенамову кислоту за загальноприйнятою схемою. Імунологічні дослідження проводилися до початку профілактики та після її завершення.

Вміст Т- (CD3+) та В-лімфоцитів (CD22+), субпопуляцій Т хелперів/індукторів (CD4+) та Т-супресорів/кілерів (CD8+) у периферичній крові вивчали у цитотоксичному тесті [12] із застосуванням моноклональних антитіл (МКАТ). У роботі використовували комерційні МКАТ класів CD3+, CD4+, CD8+, CD22+ НВЦ "МедБиоСпектр" (РФ - Москва). При цьому МКАТ класу CD3+ вважали відносними до тотальної популяції Т лімфоцитів, CD4+ - до популяції Т хелперів/індукторів, CD8+ - до Т-супресорів/кілерів, CD22+ - до В-клітин. Вираховували імунорегуляторний індекс CD4/CD8, який трактували як співвідношення лімфоцитів з хелперною та супресорною активністю (Th/Ts). Функціональну активність Т лімфоцитів вивчали за допомогою реакції бластної трансформації лімфоцитів (РБТЛ) при її постановці мікрометодом з використанням в якості неспецифічного мітогену фітогемаглютиніну (ФГА) [4].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000 MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windowsxp professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Exel Stadia 6.1/prof та Statistica) [5].

Отримані результати та їх обговорення

У результаті проведення імунологічних досліджень було встановлено, що у всіх осіб, які були під наглядом, до початку профілактики мали місце вірогідні зсуви з боку вивчених показників клітинного імунітету. Сумарно вони характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+), зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ. Рівень Т-супресорів/кілерів (CD8+) знижувався суттєво у меншому ступені, ніж кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+), а вміст у крові В-клітин (CD22+) у більшості випадків мав лише незначну тенденцію до зниження.

Дійсно, як відображено у таблиці 1, кратність зменшення абсолютної кількості CD3+-клітин (тотальна популяція Т-лімфоцитів) склала в обстежених основної групи 1,5 рази ($P < 0,01$), в осіб, що увійшли до групи зіставлення - 1,48 рази ($P < 0,01$), становивши при цьому $(0,86 \pm 0,02) \cdot 10^9$ та $(0,88 \pm 0,03) \cdot 10^9$ відповідно.

Таблиця 1

Показники клітинної ланки імунітету в обстежених до початку профілактики ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=102)	зіставлення (n=62)	
CD3+	%	69,6±1,6	52,3±1,4**	>0,1
	10^9	1,3±0,03	0,86±0,02**	>0,05
CD4+	%	45,5±1,2	32,5±1,1**	>0,05
	10^9	0,86±0,02	0,54±0,02***	>0,1
CD8+	%	22,5±0,8	21,1±0,7	>0,05
	10^9	0,42±0,01	0,35±0,01*	>0,1
CD4/CD8		2,02±0,03	1,54±0,03***	>0,1
CD22+	%	21,6±0,9	20,5±0,8	>0,05
	10^9	0,41±0,02	0,34±0,01*	>0,05
РБТЛ	%	65,5±2,2	36,5±2,0***	>0,05

Примітка: в таблицях 1-2 вірогідність розбіжностей відносно норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; P - показник вірогідності відмінностей між основною групою та групою зіставлення.

У відносному значенні вміст загальної популяції Т-лімфоцитів у обстежених основної групи становив $(52,3 \pm 1,4)\%$, а у

групі зіставлення - (53,3±1,5)%, що було нижче норми у середньому в 1,3 рази (P<0,01). Абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів (CD4+) була знижена відносно норми у осіб основної групи в середньому в 1,6 рази (P<0,001), в групі зіставлення - також в 1,6 рази (P<0,001); відносний вміст CD4+-клітин в основній групі понизився до (32,5±1,1)%, у групі зіставлення - до (33,2±1,3)%, тобто в 1,37 рази менше норми; P<0,01 (табл. 1).

Супресорна популяція Т-лімфоцитів у цей період обстеження зазнавала несуттєвих змін. Так, кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) в обох групах до початку профілактики була однаковою та складала (0,35±0,01)·10⁹, що в середньому на 16,7% нижче показника норми (P<0,05). У відносному вирахованні кількість CD8+-клітин незначно відрізнялася від норми, становивши в основній групі (21,1±0,7)%, а у групі зіставлення (21,4±0,8)% при нормі (22,5±0,8)%. Внаслідок дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів переважно за рахунок зниження CD4+-клітин, імунорегуляторний індекс CD4/CD8 також знижувався, а саме у осіб основної групи в 1,3 рази (на 23,8%) відносно норми для даного показника (P<0,001), в групі зіставлення - також в 1,3 рази (P<0,001), тобто понижався до (1,54±0,03)·10⁹ та (1,57±0,03)·10⁹ відповідно. Кількість В-клітин (CD22+) була помірно знижена в основній групі (у середньому на 17,1% відносно норми; P<0,05) і становила (20,5±0,8)%, а у пацієнтів з групи зіставлення - (21,1±0,8)%. Показник РБТЛ, який відображає функціональну активність Т-лімфоцитів, до початку лікування в основній групі був в середньому в 1,79 рази нижче норми (36,5±2,0)%; P<0,001) та в групі зіставлення - в 1,72 рази нижче норми (38,0±2,1)%; P<0,001) при значеннях норми (65,5±2,2)%.

Отже, до початку проведення профілактики в обстежених осіб були встановлені ознаки вторинного імунодефіциту II ступеня, тобто зсуви з боку клітинних показників імунітету кількісного і функціонального характеру. Слід відмітити, що в обох групах - основній та зіставлення - до початку профілактики вивчені імунологічні показники були практично однаковими (P>0,1>0,05), що дає підставу вважати, що обидві

групи були цілком ідентичні в імунологічному плані.

При повторному імунологічному обстеженні після завершення профілактики ВГА в період водного спалаху цієї інфекції було встановлено, що в основній групі, яка додатково отримувала амізон, мало місце практична повна нормалізація вивчених імунологічних показників (табл. 2). Дійсно, при аналізі показників, що характеризують стан клітинної ланки імунітету у осіб основної групи була відмічена ліквідація Т-лімфопенії, нормалізація кількості циркулюючих Т-хелперів/індукторів (CD4+) з відновленням нормальних значень імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також рееструвалося суттєве підвищення показника РБТЛ, що свідчило про нормалізацію функціональної активності Т-клітин.

Таблиця 2

Показники клітинного імунітету після завершення профілактики (M±m)

Імунологічні показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=102)	зіставлення (n=62)	
CD3+ %	69,6±1,6	66,3±1,5	54,2±1,4**	<0,05
10 ⁹	1,3±0,03	1,2±0,03	0,92±0,02**	<0,05
CD4+ %	45,5±1,2	44,3±1,3	35,6±1,2*	<0,05
10 ⁹	0,86±0,02	0,8±0,02	0,6±0,02**	<0,01
CD8+ %	22,5±0,8	22,1±0,8	21,2±0,9	>0,05
10 ⁹	0,42±0,01	0,4±0,02	0,36±0,015	>0,05
CD4/CD8	2,02±0,03	2,0±0,03	1,67±0,03***	<0,01
CD22+ %	21,6±0,9	21,5±0,8	21,3±0,9	>0,1
10 ⁹	0,41±0,02	0,39±0,01	0,36±0,02	>0,05
РБТЛ %	65,5±2,2	60,1±2,1	42,5±2,3***	<0,01

Так, загальна кількість Т-лімфоцитів в осіб основної групи зросла відносно вихідного значення (52,3±1,4%) в 1,3 рази і практично відповідала нормі - 66,3±1,5% (P>0,1). Імунорегуляторний індекс у даного контингенту обстежених зріс стосовно початкового показника у середньому в 1,3 рази і досягнув 2,0±0,03, що практично відповідало нижній межі норми (P>0,1). Аналогічна динаміка відмічалася і стосовно показника РБТЛ, який після завершення профілактики набув практично нормального значення і становив 60,1±2,1%, тобто був

вище початкового значення у середньому в 1,6 рази.

Таким чином, під впливом амізону відмічається практично повна нормалізація показників клітинного імунітету, яка проявляється у ліквідації Т-лімфопенії, нормалізації субпопуляційного складу Т-лімфоцитів, а також підвищення їх функціональної активності, тобто зростання показника РБТЛ.

У осіб групи зіставлення за цей період також відмічена деяка позитивна динаміка імунологічних показників, однак суттєво менша, ніж в основній групі. Тому при повторному обстеженні в цій групі осіб зберігалася Т-лімфопенія: рівень CD3+-лімфоцитів був в середньому в 1,28 рази нижче показника норми ($P < 0,05$) та в 1,22 рази (на 22,3%) нижче рівня CD3+-клітин в осіб основної групи в цей період обстеження ($P < 0,05$), становивши 54,2 1,4%. Кількість CD4+-лімфоцитів (Т-хелперів/індукторів) у осіб групи зіставлення була в цей період обстеження в середньому в 1,43 рази нижче норми ($P < 0,05$) та в 1,33 рази менш аналогічного показника в основній групі ($P < 0,05$), тобто на момент завершення курсу профілактики піднялася лише до $(35,6 \pm 1,2)\%$. Імунорегуляторний індекс CD4/CD8 у осіб групи зіставлення був в 1,2 рази менше, ніж в нормі та основній групі ($P < 0,01$) і становив $1,67 \pm 0,03$. Показник РБТЛ в групі зіставлення був в цей період в 1,54 рази менш норми ($P < 0,001$) та водночас в 1,4 рази менше відповідного показника в осіб основної групи ($P < 0,01$). Отже, як видно з таблиці 2, у обстежених із групи зіставлення хоч і відмічається позитивна динаміка з боку вивчених показників, однак їх значення відрізняються не лише від норми, але і від аналогічних показників у осіб основної групи.

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність амізону як профілактичного засобу, оскільки в патогенетичному плані призначення цього препарату сприяло ліквідації імунних порушень, тобто нормалізації стану показників клітинної ланки імунітету. Отже призначення амізону патогенетично доцільно і може бути рекомендовано для широкого застосування в клінічній практиці.

Висновки

1. До початку профілактики спостерігаються однотипові зсуви імунологічних показників у вигляді помірної Т-лімфопенії, зниження кількості циркулюючих у периферійній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), помірного зменшення імунорегуляторного індексу CD4/CD8 та значного пригнічення РБТЛ, тобто мають місце ознаки вторинного імунодефіцитного стану, переважно за відносним супресорним варіантом.

2. Використання амізону в якості профілактичного засобу в період водного спалаху ВГА сприяє позитивній динаміці показників клітинної ланки імунітету цих осіб, в тому числі забезпечує підвищення вмісту Т-лімфоцитів, CD4+ клітин, а також індексу Th/Ts до нижньої межі норми та відновлення функціональної активності Т-лімфоцитів.

3. Отримані дані дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення амізону до програми профілактичних заходів у осіб на ВГА в період водного спалаху.

Література

1. Агарков В.И. Гигиеническое ранжирование территории городских и сельских населенных мест по качеству питьевой воды в геохимических и экологических условиях Донбасса / В.И. Агарков // Вестник гигиены и эпидемиологии. - 2005. - Т. 9, № 1. - С. 10-17.
2. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський [та ін.] // Інфекційні хвороби. - 2003. - № 2. - С. 35-42.
3. Змызгова А.В. Интерферонотерапия вирусных гепатитов / А.В. Змызгова. - М.: Медицина, 1999. - 108с.
4. Использование микрометода для бласттрансформации лимфоцитов человека и животных / Е.П. Киселева, А.С. Цвейбах, Е.И. Гольдман, Н.В. Пигарева // Иммунология. - 1985. - № 1. - С. 76-78.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-био-

логических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.И. Бабич. - Киев: Моррион, 2000. - 320 с.

6. Луговсков А.Д. Амизон в профилактике вспышечной заболеваемости гепатита А в условиях промышленного региона / А.Д. Луговсков // Украинський медичний альманах. - 2004. - № 3. - С. 81-84.

7. Михайлов М.И. Гепатит А: проблемы диагностики, эпидемиологии и вакцинопрофилактики / М.И. Михайлов, И. В. Шахгильдян // Лечащий врач. - 2005. - № 1. - С. 14-18.

8. Марієвський В.Ф. Епідеміологія гепатиту В у м. Києві: сучасний стан проблеми / В.Ф.Марієвський, О.М.Рубан / Профілактична медицина. - 2008. - №4. - С. 6-12.

9. Роль водного фактора в распространении возбудителей кишечных инфекций / В.И. Сергеевнин, Н.Б. Вольдимидт, Е.В. Сармометов [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. бол. - 2006. - № 5. - С. 57-60.

10. Соломина О.М. Епідеміологія та профілактика гепатиту А на сучасному етапі / О.М. Соломина // Інфекційні хвороби. - 2001. - № 1. - С. 51-55.

11. Федорова И.В. Годовая динамика и структура заболеваемости вирусным гепатитом А и дизентерией Флекснера в периоды синхронного и асинхронного развития эпидемического процесса / И.В. Федорова, Г.Н. Чистенко, Е.Г. Фисенко, С.Ф. Кретьова, В.В. Запольская // МЖ. -2008. - № 1 (23). - С. 23-28.

12. Фролов А.Ф. Амизон: опыт клинического применения нового украинского препарата / А.Ф. Фролов, В.М. Фролов, И.В. Лоскутова // Украинський медичний часопис. - 2000. - № 1. - С. 78-80.

13. Фролов В.М. Моноклональные антитела в изучении показателей клеточного иммунитета у больных / В.М. Фролов, Н.А. Пересадин, И.Н. Баскаков // Лабораторное дело. - 1989. - № 6. - С. 71-72.

14. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция. Т. 1. / В.М. Фролов, Б.П. Романюк, А.М. Петруня. - Луганск: Изд-

во ЛГМУ, 1994. -- 194с.

15. Konyakowsky D. Ocena zarazniy hворобы/ D.Konyakowsky // Wyd. Panstwowy zaklad wyd. lekarskich, Warszawa, 2001. - 120 l.

16. Kweek H. Prevalence of antibody against hepatitis A in world / H. Kweek, K. Doppel // J. Trop. Med. Hyg. - 2000. - № 62 (3). - P 163-170.

17. Laffy M. The viral hepatitis in pediatric and adult / M. Laffy // London; New York: Acad Press, 2003. - 440 p.

Резюме

Луговський О.Д. Вплив амізону на показники клітинної ланки імунітету при екстреній хіміопротекції вірусного гепатиту А в період водного спалаху цієї інфекції.

Проаналізований вплив амізону на показники клітинної ланки імунітету у осіб на вірусний гепатит А в період водного спалаху цієї інфекції. Встановлено, що включення амізону до комплексу профілактики осіб сприяє позитивній динаміці показників клітинного імунітету.

Ключові слова: вірусний гепатит А, амизон, клітинний імунітет.

Резюме

Луговсков А.Д. Влияние амизона на показатели клеточного звена иммунитета при экстренной химиопротекции вирусного гепатита А в период водной вспышки этой инфекции.

Проанализировано влияние амизона на показатели клеточного звена иммунитета у больных вирусным гепатитом А в период водной вспышки этой инфекции. Установлено, что включение амизона в комплекс профилактики способствует позитивной динамике показателей клеточного иммунитета.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, амизон, клеточный иммунитет.

Summary

Lugovskov A.D. The influence of amizon on indexes of cellular link immunity at emergency prophylaxis of viral hepatitis a in the period of water flash of this infection.

The influence of amizon on indexes of cellular link immunity at patients with viral hepatitis A in the period of water flash of this infection was analysed. It is set, that the inclusion of amizon at medical treatment of patients with viral hepatitis A assists a positive dynamic of cellular immunity.

Key words: viral hepatitis A, amizon, cellular immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф.І.В.Лоскутова