

В. О. Усанова

ХІМІОПРОФІЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ З ІМУННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України

Погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні, без сумніву свідчить про зниження ефективності профілактичних заходів, в тому числі й хіміопротекції (ХП) туберкульозу [7].

Хіміопротекція — є вагомим способом запобігання захворюванню на туберкульоз у інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ) дітей. У більшості випадків загальноприйняті схеми ХП, які базуються на застосуванні ізоніазиду, досягають позитивного ефекту. Проте в інфікованих МБТ дітей із порушеннями в імунній системі, ризик захворіти на туберкульоз часто залишається високим, навіть незважаючи на вже проведені два і більше курсів ХП у попередні роки [2].

У доступній огляду літературі знайдені окремі роботи, присвячені пошуку шляхів підвищення ефективності ХП у дітей в сучасних умовах [1, 3, 4]. Проте жодна з них не враховує особливості біодоступності антимікобактеріальних препаратів.

Основним препаратом, який застосовується у дітей для проведення ХП є ізоніазид. Взаємодія ізоніазиду з мікробною клітиною складна й багаторівнева [9]. У ряді випадків клінічні ізоляти мікобактерій мають резистентність до ізоніазиду через дефект або порушення функції ферменту Kat G [5]. Останній в присутності іонів марганцю перетворює нативний ізоніазид, який є проліками, в активні форми аніонів або радикалу. Біодоступність ізоніазиду забезпечується також збалансованістю трансмембранного переносу його молекули в присутності іонізованого заліза [9]. Тобто для забезпечення високої бактеріостатичної активності ізоніазиду необхідно адекватне поступлення до організму мінералів.

Разом із тим вченими доведено, що, вже на етапі латентної туберкульозної інфекції, формується мінеральна недостатність, яка, поряд із гіпопротеїнемією та гіповітамінозом, веде до виникнення деструктивних процесів деяких ферментних систем організму: трансаміназ, альдолаз, ліпаз, фосфатаз, глутатіон- і цистінредуктаз, холінестераз, гіалуронідаз, протеаз, каталаз та ін. Порушення останніх додатково поглиблюється в умовах сформованого імунодефіциту.

На етапі опрацювання літературних джерел ми склали алгоритм новаційного пошуку, що дало змогу побудувати концепцію підвищення ефективності ХП шляхом активації процесів опосередкованої деконтамінації МБТ у результаті насичення організму субстратами синтезу клітинних ферментів (мінерали, вітаміни тощо).

Обрані меті та завданням за функціональними властивостями складових компонентів найбільше підходила Спіруліна. Спіруліна містить практично повний набір мінералів (кальцій, фосфор, залізо, натрій, магній, цинк, калій, нікель, йод, бор), необхідних для фізіологічного перебігу процесів обміну, а також біотрансформації ізоніазиду. У Спіруліні сконцентровані в оптимальних співвідношеннях найважливіші вітаміни — бета-каротин (провітамін А), В1, В2, В3, В6, В12, РР, С, Е, біотин,

фолієва кислота, інозитол, пантотенат. Причому вони знаходяться в спіруліні у формі легкої для засвоєння.

Препарати Спіруліни успішно використовуються при багатьох патологічних станах, в тому числі серед дітей, як імуномодуючий, адаптогенний, полівітамінний засіб [6, 8].

Під спостереженням знаходилося 35 інфікованих МБТ дітей з порушеннями в імунній системі: 15 осіб основної групи, яким ХП проводили ізоніазидом у поєднанні з препаратом Спіруліни, та 20 дітей контрольної групи, яким ХП проводили традиційно — ізоніазидом на фоні гепатопротекторів, жовчогінних та синтетичних полівітамінних препаратів. Всі діти до вступу у стаціонар були інфіковані МБТ впродовж двох і більше років та неодноразово отримували курси ХП без достатнього ефекту, що проявлялося збереженням помірної (11–14 мм), вираженої (15–16 мм) та гіперергічної чутливості до туберкуліну (17 і більше мм). За статтю, віком, рівнем імунологічної реактивності групи сформували репрезентативно. Дослідження проводили у період ремісії супутніх хронічних неспецифічних захворювань.

При вступі до відділення, після визначення чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО РPD-Л, проведення загальноклінічного та імунологічного обстеження, дітям призначали ізоніазид дозою 5 мг/кг маси тіла на добу. Пацієнти основної групи щоденно перорально також отримували препарат Спіруліни, двічі на день за 30 хвилин до їди. Одноразова доза для дітей віком до 7-ми років складала 0,5 г (1/2 таблетки), а для старших 7-ми років — 1,0 г (1 таблетка). Спіруліну призначали впродовж всього строку ХП — 3 міс.

У всіх 35 дітей основної та контрольної групи на початку ХП відмічалась недостатність клітинної ланки імунітету, яка виражалась у статистично вірогідному зниженні кількості Т-клітин: основна група — $(27,5 \pm 1,4) \%$, контрольна — $(28,4 \pm 1,7) \%$, норма — $(39,6 \pm 1,7) \%$, $p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно; у змінах функціональних їх властивостей: РБТЛ з лімфоцитарним мітогеном (ЛМ) складала відповідно $(55,7 \pm 2,8) \%$ і $(54,9 \pm 2,9) \%$, норма — $(72,8 \pm 2,0) \%$, $p < 0,05$ в обох випадках; у зменшенні титру нормальних антитіл (гетерофільні агглютиніни): основна група — $(1,1 \pm 0,2)$ ум. од., контрольна — $(1,2 \pm 0,1)$ ум. од., норма — $(2,7 \pm 0,1)$ ум. од., $p < 0,001$; рівня секреторного Ig A: основна група — $(1,7 \pm 0,1)$ г/л, контрольна — $(1,4 \pm 0,1)$ г/л, норма — $(2,3 \pm 0,3)$ г/л, $p < 0,05$; підвищення рівня сироваткового Ig M: основна група — $(1,7 \pm 0,2)$ г/л, контрольна — $(1,6 \pm 0,1)$ г/л, норма — $(1,04 \pm 0,1)$ г/л, $p < 0,05$ в обох випадках.

Для визначення безпосередньої ефективності ХП вивчали динаміку клініко-лабораторних тестів, інтенсивності реакцій на туберкулін за пробою Манту з 2 ТО РPD-Л та специфічних імунологічних реакцій *in vitro* (реакція бластної трансформації лімфоцитів з сухим очищеним туберкуліном — РБТЛ з РPD та прямої гемагглютинації у присутності специфічного антигену — РПГА з РPD).

Безпосередня ефективність ХП туберкульозу за характером чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО РPD-Л у дітей основної та контрольної груп показана на рис. 1 та рис. 2.

Як видно з рис. 1, при проведенні ХП туберкульозу за загальноприйнятою схемою інтенсивність чутливості до туберкуліну вірогідно не змінилася: інфільтрати проб Манту серед дітей контрольної групи, як до, так і після ХП, на дві третини склалися із діаметрів 15–16 мм і на чверть — із діаметрів вищих за 17 мм.

Разом із тим, з рис. 2 виходить, що серед осіб основної групи, які отримували Спіруліну, виявлена достовірна зміна інтенсивності специфічної сенсibiliзації: кількість осіб, які мали інфільтрати проби Манту розміром 11–14 мм зменшилась у 4 рази, 15–16 мм — у 3,6 рази та 17 і більше мм — у 6 разів ($p < 0,05$ в усіх випадках).

Після проведеного курсу ХП у 86,7 % дітей (у 13 із 15) основної групи наставало суттєве зниження реакції на туберкулін, причому у 10 із 13 (76,9 %) осіб, які мали гіперергічну чутливість до туберкуліну, тести згасали до помірних і слабо позитивних. У контрольній групі спостерігали лише тенденцію до зниження чутливості до туберкуліну та лише в одному випадку гіперергічна реакція згасла до помірної. Крім того, серед дітей контрольної групи в 5 випадках мало місце підвищення чутливості до туберкуліну на 1–4 мм.

Отже, в дітей основної групи до ХП переважали реакції вираженої та гіперергічної інтенсивності, а після ХП — слабкої та помірної; в осіб контрольної групи статистично значущої різниці у зміні інтенсивності чутливості до туберкуліну не відбулося, що підтверджується також аналізом ефективності ХП за величинами середніх розмірів інфільтратів проби Манту з 2 ТО PPD-Л, які представлені в таблиці 1.

Аналіз середніх розмірів інфільтратів проби Манту з 2 ТО PPD-Л у дітей основної та контрольної групи (див. табл. 1) показав відсутність статистично значимої різниці між їх розмірами при вступі в стаціонар ($p > 0,5$). Після проведеної ХП відмічено вірогідне зменшення середніх розмірів інфільтратів у дітей основної групи — у 1,6 рази ($p < 0,001$). Серед дітей, які Спіруліну не отримували, величини середніх розмірів інфільтратів майже не змінилися ($p > 0,05$).

Таким чином, при співставленні результатів ХП туберкульозу в інфікованих МБТ дітей обох груп з порушеннями в імунній системі встановлено, що безпосередній ефект ХП був вищим у дітей основної групи, тобто у пацієнтів, які отримували ізоніазид у поєднанні зі Спіруліною за розробленим нами способом. Цей ефект виражався у статистично перевіреному зменшенні середнього розміру інфільтрату проби Манту з 2 ТО PPD-Л — у 1,4 рази порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Підтвердження підвищення біодоступності МБТ ізоніазиду під впливом компонентів Спіруліни отримано в

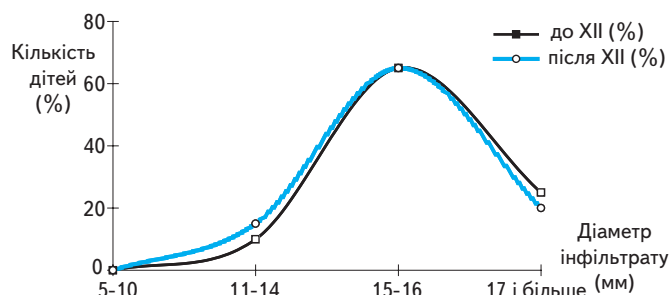


Рис. 1. Характер чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО PPD-Л у дітей контрольної групи в динаміці проведення ХП туберкульозу

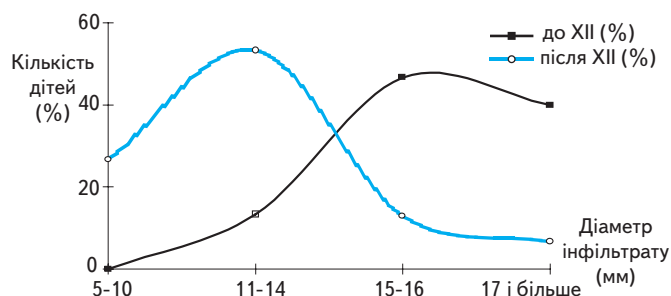


Рис. 2. Характер чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО PPD-Л у дітей основної групи в динаміці проведення ХП туберкульозу

імунологічних тестах, які віддзеркалюють рівень специфічної сенсibiliзації організму дітей (РБТЛ з ППД та РПГА з ППД).

Результати дослідження показників специфічних імунологічних тестів у 10 дітей основної та 12 осіб контрольної групи під впливом різних способів ХП представлені в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2, чутливість Т-клітин до туберкуліну в реакції РБТЛ з PPD у дітей обох груп була достовірно підвищеною: в основній групі — $(14,1 \pm 1,2) \%$, у

Таблиця 1
Динаміка середніх діаметрів інфільтратів проби Манту з 2 ТО PPD-Л у дітей основної та контрольної груп під впливом різних способів ХП

Група	Всього обстежено	Середній розмір інфільтрату (мм; $M \pm m$)	
		до ХП	після ХП
Основна	15	$15,1 \pm 1,01$	$9,7 \pm 0,98^*$
Контрольна	20	$14,6 \pm 0,82$	$13,9 \pm 0,87$

Примітка. * — Достовірно з даними до ХП ($p < 0,001$).

Таблиця 2
Зміна чутливості до туберкуліну в тестах in vitro в інфікованих МБТ дітей до і після проведеної ХП ($M \pm m$)

Показники	Норма (N=12)	Групи дітей			
		Основна (n=10)		Контрольна (n = 12)	
		До ХП	Після ХП	до ХП	після ХП
РБТЛ з PPD (%)	$2,5 \pm 0,3$	$14,1 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,0^* \#$	$16,4 \pm 1,5$	$17,8 \pm 1,2$
ІМЛ з PPD	$1,0 \pm 0,05$	$0,8 \pm 0,01$	$0,9 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,02$	$0,9 \pm 0,01$
РПГА з PPD (ум. од.)	$2,2 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1^* \#$	$1,8 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,2$

Примітки:

* — достовірно з контрольною групою ($p < 0,001$);

— достовірно з показниками до ХП ($p < 0,05$).

контрольній — $(16,4 \pm 1,5) \%$, проти норми — $(2,5 \pm 0,3) \%$, $p < 0,001$ та $p < 0,05$ відповідно. Рівень специфічних антитіл (РПГА з РPD) перед ХП суттєво від норми не відрізнявся: відповідно $(1,7 \pm 0,4)$ та $(1,8 \pm 0,3)$ ум. од., $p > 0,05$. Індекс міграції лімфоцитів (ІМЛ) реєструвався як статистично нормальний в обох групах ($p > 0,05$).

При повторному імунологічному дослідженні після проведеної ХП встановлено, що у дітей контрольної групи майже незмінними залишилися клітинні й гуморальні туберкулінові реакції, які відповідно становили: РБТЛ з РPD — $(16,4 \pm 1,5) \%$ та $(17,8 \pm 1,2) \%$, $p > 0,05$; РПГА з РPD — $(1,8 \pm 0,3)$ та $(1,9 \pm 0,2)$ ум. од., $p > 0,05$.

У групі дітей, яким у схему ХП включали Спіруліну повторне імунологічне дослідження виявило зниження активності туберкульозної інфекції та підвищення рівня резистентності. Тобто, значне зниження інтенсивності РБТЛ з РPD відбувалося на фоні статистично перевіреного підвищення рівня специфічних антитіл (РПГА з РPD), чого не спостерігалось в пацієнтів контрольної групи.

Таким чином, зазначені зміни імуноспецифічних показників свідчать про підвищення рівня протитуберкульозного захисту та є опосередкованими індикаторами підвищення біодоступності МБТ ізоніазиду на фоні насичення організму активними метаболітами, джерелом яких є Спіруліна.

Аналіз віддалених результатів ХП показав, що в 11 із 15 (73,3 %) обстежених нами дітей основної групи туберкулінова чутливість через рік залишилась на рівні слабкої та середньої інтенсивності. Лише у однієї дитини спостерігалось підвищення чутливості до туберкуліну на 7 мм з утворенням інфільтрату вираженої інтенсивності, оскільки дитина потрапила в контакт із хворим на активний туберкульоз. Випадків розвитку локального туберкульозу в цій групі дітей не спостерігалось. Дітям контрольної групи було рекомендовано проведення повторного курсу ХП ізоніазидом у комбінації зі Спіруліною.

Таким чином, у порівнянні з прототипом, проведення ХП туберкульозу, за розробленим нами способом, в інфікованих МБТ дітей з імунною недостатністю, особливо в умовах дефіцитного харчування, сприяє нормалізації імунологічних показників і специфічній гіпосенсибілізації — згасання реакції на 2 ТО РPD-Л за пробою Манту, зниження інтенсивності специфічних клітинних імунологічних тестів (реакція бластної трансформації з туберкуліном), в результаті чого підвищується ефективність ХП туберкульозу, знижується ризик захворювання на туберкульоз у зазначеної вище категорії дітей, як у найближчі, так і віддалені строки спостереження.

Спосіб простий і може знайти широке застосування в дитячих поліклініках, стаціонарах і санаторіях фтизіатричного профілю.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Білогорцева О. І. Клініко-імунологічна та імуногенетична характеристика дітей з різними формами туберкульозу і корекція імунологічних порушень : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Київ, 1999. — 36 с.
2. Выявление туберкулеза у детей из новых групп риска и эффективность химиопрофилактики / Л. А. Митинская, В. Ф. Елужимова, Н. В. Юхименко и др. // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 6. — С. 33–35.
3. Ганиев К. Г., Бутыльченко О. В., Салахутдинова Н. А. Особенности диспансерного наблюдения и химиопрофилактики контингентов VI группы учета в подростковом возрасте // XI съезд врачей-фтизиатров: Сборник резюме. — Санкт-Петербург, 1992. — С. 124.
4. Гелетій Н. М. Клініко-імунологічна активність комплексної хіміопрофілактики туберкульозу у підлітків з підвищеним ризиком захворювання: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Київ, 1996. — 18 с.
5. Егоров А. М. Достижения фундаментальных наук и новые подходы к химиотерапии туберкулеза // Пробл. туб. — 2000. — № 5. — С. 11–15.
6. Ефективність реабілітаційної імунотерапії у дітей при повторному бронхообструктивному синдромі із застосуванням спіруліни та тріовіту / Т. В. Лотовська, О. В. Фофанова, А. П. Юрцева та інші // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2000. — № 3. — С. 60.
7. Наказ МОЗ України № 26 від 14.02.96 р.
8. Спіруліна — лікарський засіб широкого спектра дії / А. П. Картиш, Є. М. Горбань, І. С. Чекман та ін. // Фармакологія. — 2001. — № 1. — С. 105–108.
9. Musser J. M., Kapur V., Williams D. L. et al. // J. Infect Dis. — 1996. — Vol. 173. — P. 196–202.

ХІМІОПРОФІЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ З ІМУННОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

В. О. Усанова

Резюме

Результати вивчення ефективності хіміопрофілактики туберкульозу в інфікованих мікобактеріями туберкульозу дітей, свідчать, що за умови наявності імунологічної недостатності найбільш доцільно застосовувати одночасно з ізоніазидом препарат Спіруліни, який є природним джерелом субстратів ензимного синтезу (металів-активаторів, вітамінів, амінокислот тощо). В такому випадку безпосередня ефективність хіміопрофілактики підвищується в 1,4 рази. Спосіб простий і може знайти широке застосування в дитячих поліклініках, стаціонарах і санаторіях фтизіатричного профілю.

THE TUBERCULOSIS CHEMOPROPHYLAXIS IN IMMUNOCOMPROMISED CHILDREN

V. O. Usanova

Summary

The results of analysis of a tuberculosis chemoprophylaxis in immunocompromised children with latent tuberculosis infection confirmed that it was most expedient to use isoniazid in combination with a preparation of Spirulina — the natural source of substrate for enzyme synthesis (metal-catalysts, vitamins, aminoacids etc.). This method increased the effectiveness of the chemoprophylaxis in 1,4 times. The method is simple and can be widely used in paediatric polyclinics, hospitals and specialized sanatoriums.