



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58837 (13) A

(51) 7 A61K31/00, A61K35/00, A61K35/80,
A61P31/06МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВИДАЄТЬСЯ ПІД
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЬ
ВЛАСНИКА
ПАТЕНТУ

(54) СПОСІБ ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ІНФІКОВАНИХ МІКОБАКТЕРІЯМИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА РЕЦИДИВУЮЧИЙ БРОНХІТ

1

2

(21) 2002118869

(22) 08.11.2002

(24) 15.08.2003

(46) 15.08.2003, Бюл. № 8, 2003 р.

(72) Костроміна Вікторія Павлівна, Усанова Віра
Олександрівна, Сіваченко Оксана Єфремівна,
Ярошук Лариса Борисівна, Кірсенко Лариса Леоні-
дівна

(73) ІНСТИТУТ ФТИЗИАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ ІМ

Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

(57) Спосіб хіміопротифілактики туберкульозу у інфікованих мікобактеріями туберкульозу дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, який включає застосування антимікобактеріального препарату, який відрізняється тим, що додатково призначають препарат спіруліни упродовж 3-х місяців

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фтизіатрії та може бути використаний для проведення хіміопротифілактики туберкульозу в інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ) дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт (РБ).

МБТ, на відміну від неспецифічних інфекційних агентів, здатні до повільного розмноження і реверсії із наступною реактивацією у невизначені, віддалені строки. Це спричинює хронізацію специфічного інфекційного процесу і, як наслідок, - зберігання високого ризику захворювання на туберкульоз. Кволому перебігу туберкульозної інфекції сприяють різні обтяжливі фактори, основними із яких у даній категорії дітей є вторинні імунodefіцитні стани (рецидивуючий бронхіт) та ензімопатії (наслідок незбалансованого харчування - недостатнього поступлення у організм з їжею субстратних речовин або порушення засвоєння білків, вітамінів, мінералів тощо). Тому період первинної туберкульозної інфекції в дитячому віці, на відміну від дорослих, набуває клінічно окресленої значимості. Час реактивації туберкульозної інфекції, при відсутності захворювання реєструється у вигляді підвищення інтенсивності специфічних тестів - проба Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л, імунологічні тести з очищеним туберкуліном.

Персистенція туберкульозної інфекції супроводжується напруженням в ланках специфічного імунітету й одночасно заподіює зниження резистентності до неспецифічних чинників, яке реалізується частими (до 6-8 разів на рік) рецидивами

неспецифічного бронхіту (бронхіт періоду інфікованості), торпідним його перебігом (фаза загострення триває 1 і більше міс, фаза ремісії має нестійкий характер) і виникненням різних ускладнень (атрофія миготливого епітелію бронхів, пневмофіброз, вторинна імунна недостатність, дисбіоз дихальних шляхів та травного тракту тощо) (див. Васильєва Т.Л. Протифілактика та лікування рецидивуючого бронхіту у дітей в умовах промислового регіону // Укр. пульмонологічний журн. - 1995 - №3 - С. 40-43). Тому, діти, інфіковані МБТ та хворі на РБ, складають групу особливо високого ризику захворювання на туберкульоз, що потребує розробки принципово нових підходів при проведенні у них хіміопротифілактики (ХП) туберкульозу.

Виходячи з вищевикладеного, серед патогенетичних засобів, які доцільно включати у схеми ХП туберкульозу у дітей інфікованих МБТ та хворих на РБ, увагу привертають ті, що містять амінокислоти, вітаміни та мінеральні сполуки із високим індексом засвоєння. У доступній огляду науковій періодиці та патентній літературі питання розробки шляхів підвищення чутливості МБТ до антимікобактеріальних препаратів шляхом активації власноклітинних ферментативних процесів, не висвітлені.

Відомий спосіб хіміопротифілактики туберкульозу у дітей, інфікованих МБТ, шляхом перорального застосування ізоніазиду в дозі 5-8 мг/кг маси тіла на добу на фоні вітамінів групи В, жовчогінних та гепатопротекторних препаратів протягом 3-х місяців (див. Наказ МОЗ України №26 від 14.02.96 р.)

(13) A

(11) 58837

(19) UA

Використання зазначеного способу ХП у даного контингенту дітей, як правило, сприяє зниженню специфічної сенсibiliзації за пробою Мату з 2 ТО туберкуліну ППД-Л

Однак, в ряді випадків, непередбачених даним наказом, а саме у дітей із частими рецидивами неспецифічного бронхіту, існуючий нині спосіб хіміопрофілактики потрібного ефекту не забезпечує. У таких дітей, незважаючи на проведення одного або більше курсів хіміопрофілактики, чутливість до туберкуліну не змінюється, а у багатьох із них - підвищується (інфільтрат проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л збільшується на 6 і більше мм протягом року після проведення ХП), тобто активність МБТ залишається високою й зберігається ризик захворювання на туберкульоз.

Недостатня ефективність хіміопрофілактики ізоніазидом у вищезазначеній категорії дітей найчастіше обумовлена порушенням процесів біотрансформації ізоніазиду (недостатність ензимної забезпеченості перетворення препарату в активну форму), зниженою біодоступністю МБТ до нього (реверсовані форми туберкульозної палички), низькою бактеріостатичною активністю біорідин організму та недостатньою деконтамінаційною спроможністю лізосом (дефіцит катіонних білків та лізосомальних ферментів із бактеріцидними властивостями).

В основу винаходу поставлене завдання удосконалити спосіб хіміопрофілактики у інфікованих мікобактеріями туберкульозу дітей, хворих на РБ, в якому шляхом додаткового застосування адаптогену системної дії спіруліни на тлі антимікобактеріальної терапії досягається відновлення метаболічних процесів обміну речовин, ферментативно-каталітичного забезпечення деконтамінаційних реакцій та перетворення ізоніазиду в активну форму, що обумовлює підвищення ефективності хіміопрофілактики у даній категорії дітей за рахунок зниження рівня специфічної сенсibiliзації до 2 ТО туберкуліну ППД-Л та специфічних імунологічних тестів, а також за рахунок неспецифічної десенсибилізації (скорочення частоти періодів загострення РБ до 1-2 разів на рік, їх тривалості до 5-7 днів, зменшення кількості та важкості ускладнень), а також дозволяє запобігти виникненню локального туберкульозу у цієї категорії пацієнтів.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі хіміопрофілактики туберкульозу у інфікованих МБТ дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт, який включає застосування антимікобактеріального препарату, згідно з винаходом, додатково призначають препарат спіруліни упродовж 3-х місяців.

Препарат спіруліни являє собою стовідсотково чисто порошкоподібну форму одноклітинної мікрододості, спресованої на фармацевтичних фабриках у медичну таблетку з виємкою розділу навпіл по діаметру вагою 1,0г кожна, які запаковані в туби об'ємом 50см (50табл/50г). Препарат Спіруліна містить вітаміни - бета-каротин (провітамін А), В1, В2, В3, В5, В6, ВС, В12, С, Е, інозитол, макро- та мікроелементи - кальцій, фосфор, залізо, натрій, магній, цинк, калій, нікель, марганець, мідь, йод, бор, всі незамінні амінокислоти, ферменти, фікоціанін, хлорофіл та інші біологічно активні речовини. Протипоказань до застосування спіруліни фак-

тично не існує.

На макrorівні препарат спіруліни має високі сорбційні можливості, що дає підстави використовувати його в якості сорбенту для виведення токсинів із шлунково-кишкового тракту. На молекулярному ж рівні хімічні речовини, що входять до складу спіруліни, здатні регулювати проникність біомембран, посилювати трансмембранний транспорт амінокислот. Ця дія потенціюється за рахунок наявності в цьому препараті великої кількості амінокислот, необхідних для білкового синтезу. Значний спектр вітамінів та мікроелементів у спіруліні забезпечує корекцію ензиматичного контролю процесів синтезу, розпаду, елімінації та знешкодження токсичних метаболітів.

Літературні дані свідчать, що при туберкульозі порушуються різноманітні ферментні системи організму: трансамінази, альдолази, ліпази, фосфатази, глутатіон- і цистинредуктази, холінестерази, палуронідази, протеази, каталази та ін (див. Колб В.Г., Фирсова Л.П., 1962, Алимов Ш.А. і соавт., 1963, 1966, Goll K et al., 1963, Boccito G Et al., 1965, Колб В.Г. Биохимические аспекты реактивности организма при туберкулезе - Минск «Беларусь», 1971 - 143с). Проте рівень і активність ферментних систем у період первинної туберкульозної інфекції ще не вивчався.

Відомо, що каталаза макроорганізму є важливим чинником антиперекисного захисту. Завдяки роботі цього ферменту відбувається знешкодження перекису водню - активного перекисного агента, і таким чином запобігання деструктивному впливові перекисних радикалів на біомембрану. За умов комбінованого впливу несприятливих факторів на організм дитини (якими є часті рецидиви бронхіту та персистуюча туберкульозна інфекція) відбувається значне посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), що при хронізації інфекційного процесу створює дефіцит антиперекисних в'язелів, у тому числі й каталазної активності (див. Семенов В.Л., Ярош А.М., Шинкарук М.Ф. Перекисное окисление липидов крови при воспалительных заболеваниях легких // Пульмонология. Вып. 10 - Киев Здоров'я, 1991 - С. 51-53). Це призводить до значних змін властивостей біомембран, їх стабільності, плинності, провідності, в результаті чого знижується надходження через мембрану амінокислот та мікроелементів, необхідних для активації ферментів, пригнічується біосинтез білків. Можливо цей механізм у інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ, є пріоритетним у процесі біологічної трансформації МБТ у неактивні форми, формування резистентності МБТ до ізоніазиду. З ростом активності процесів ПОЛ посилюється розпад ендогенних білків, які мають місце при запаленнях та деструктивних процесах. Поступово пул ферментів вичерпується і організм ще більше потерпає від негативних впливів - створюються умови для реактивації МБТ. Тобто процес набуває вигляду спіралі, на кожному витку якої поглиблюється рівень проблем, які характеризують неспроможність організму повернути собі стан рівноваги (здоров'я).

Із літератури відомо, що існує корелятивний зв'язок між підвищенням активності лужної фосфатази і концентрації в нейтрофілах катіонних білків (протеїназ), які реалізують бактерицидну та

цитотоксичну дію клітин при запаленні (див. Основные итоги выполнения отраслевой научно-исследовательской программы «Разработка и внедрение ускоренных методов диагностики и раннего выявления туберкулеза, новых технологий излечения больных туберкулезом различных локализаций, достоверных способов контроля за эпидемиологией туберкулеза» 1996-2000гг. / Пробл. туб. - 2001 - №3 - С. 69-72). Вважається, що кисла фосфатаза виступає маркером ензимів лізосом, дефіцит яких порушує процеси деконтамінації сторонніх включень, в тому числі й МБТ (див. Колб В.Г., Камышников Клиническая биохимия (Пособие для врачей) - Минск, "Беларусь", 1976 - 311с). Відомо й те, що для успішної роботи цих ферментів необхідне своєчасне надходження мінералів у доступній формі, оскільки каталаза містить у своїй простетичній групі 4 атоми заліза, а лужна фосфатаза - 4 атоми магнію, джерелом яких і є спіруліна.

В літературі підвищення активності фосфатаз вивчено при ряді захворювань (рахіт, саркома кісток та ін. хвороби кісток, обтураційні жовтяниці, лейкомії, хворобах м'язів тощо), але при туберкульозі такі дослідження проведені у недостатній кількості та носять суперечливий характер. Наукових праць стосовно впливу спіруліни на ензиматичний профіль організму дітей, інфікованих МБТ та хворих на РБ, не знайдено, крім того, не розроблені також і схеми патогенетичної терапії при проведенні ХП туберкульозу у дітей в умовах впливу РБ.

Разом із тим, слід наголосити, що ізоніазид, надходить до організму в неактивній формі, тобто в такому вигляді він не є токсичним для мікобактерії. Активізація ізоніазиду відбувається завдяки мікобактеріальному ферменту каталазі G (Kat G) таким шляхом у присутності іонів марганцю ізоніазид перетворюється в активні форми аніонів чи радикалів, а іони заліза полегшують його транспорт через мембрану клітин та впливають на життєздатність МБТ (див. Егоров А.М. Достижения фундаментальных наук и новые подходы к химиотерапии туберкулеза // Пробл. туб. - 2000 - №5 - С. 11-15, Musser J.M., Kapur V., Williams D.L. et al // J. Infect. Dis. - 1996 - Vol. 173 - P. 196-202).

Оскільки спіруліна є потужним джерелом надходження до організму найнеобхідніших амінокислот, макро- та мікроелементів (які формують простетичні групи ензимів клітин), а також впливає на процеси білкового та ліпідного обміну, стабілізує біомембрану і може виконувати регуляторні функції (Ефективність реабілітаційної імунотерапії у дітей при повторному бронхообструктивному синдромі із застосуванням спіруліни та тріовіту / Т.В. Лотовська, О.В. Фосфанова, А.П. Юрцева та інші // Педіатрія, акушерство та гінекологія - 2000 - №3 - С. 60, Спіруліна-лікарський засіб широкого спектра дії / А.П. Картиш, Є.М. Горбань, І.С. Чекман та інші // Фармакологія - 2001 - №1 - С. 105-108), доцільно припустити, що препарати зі спіруліни впливають на інші процеси, що відбуваються за участю металів (заліза, магнію, марганцю тощо), в тому числі регулюють певні ланки ензиматичного профілю організму, змінюють метаболізм лікарських препаратів.

Спосіб здійснюють таким чином.

При вступі до відділення, після визначення чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л та проведення загальноклінічного обстеження дітям, інфікованим МБТ та хворим на РБ, призначають ізоніазид дозою - 5мг/кг маси тіла на добу та одночасно щоденно перорально - препарат спіруліни, двічі на день за 30 хвилин до їжі.

Курс застосування спіруліни триває 3міс, тобто упродовж всього строку ХП. Одноразова доза для дітей віком до 7-ми років складає 0,5г (1/2 таблетки), а для старших 7-ми років - 1,0г (1 таблетка), добова доза відповідно - 1,0 та 2,0г (див. Спіруліна - лікарський засіб широкого спектра дії / Картиш А.П., Горбань Є.М., Чекман І.С. та інші // Фармацевтичний журнал - 2000 - №2 - С. 105-107).

Наводимо конкретні приклади застосування способу.

Приклад 1 (за способом - прототипом). Хлопчик А., 1994 року народження (8 років), історія хвороби №571. Із анамнезу відомо, що дитина народилася доношеною і здоровою, з масою тіла 4100г. Зростає і розвивається відповідно віковим нормам, профілактичні щеплення виконувалися вчасно, рідко хворів на ГРВІ. Дитячий садок відвідує з 4-річного віку. З 5 років став часто хворіти на бронхіт. З 7 річного віку встановлено діагноз рецидивуючого бронхіту.

Прищеплений БЦЖ в пологовому будинку на 5 день життя, що підтверджує наявність на зовнішній поверхні лівого плеча рубчика 4мм в діаметрі, не ревакцинований. У 1993 році був контакт із хворим на туберкульоз легень сусідом. Туберкулінові проби позитивні з 1994 року (поствакцинальна алергія до туберкуліну). 21 січня 1999р. відмічено зростання чутливості до туберкуліну на 6мм, оскільки р. Манту склала 15мм. З 1.02.99 по 30.04.99 дитина отримала 3-місячний курс хіміопрофілактики ізоніазидом з приводу виражу туберкулінових проб. При клініко-імунологічному обстеженні в умовах тубдиспансеру локальних туберкульозних змін не виявлено. Через рік, 10.01.00, під час контрольного обстеження відмічено згасання реакції на туберкулін. Інфільтрат за пробою Манту з 2 ТО туберкуліну склав 9мм. Поглиблене клініко-рентгенологічне обстеження в умовах дитячої туберкульозної лікарні локальних туберкульозних змін не виявило. У лютому 2001р. відмічено наростання чутливості до туберкуліну інфільтрат проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л склав 16мм. Дитину ретельно обстежено в стаціонарних умовах клініко-рентгенологічні дослідження патологічних змін туберкульозної та неспецифічної етіології не виявили. Ознак інтоксикації не відмічалось. Імунологічно встановлено наявність Т- та В-клітинної недостатності, яка виражалася у зниженні відносної кількості Т-лімфоцитів - $(27,4 \pm 1,5)$, дисімунглобулінемії (знижений вміст Ig A - 1,0г/л, підвищений Ig G - 19г/л). Рівень природних антитіл не відрізнявся від норми і становив $(1,8)$ на відміну від циркулюючих імунних комплексів, вміст яких був різко знижений - $(54,5 \pm 6,2)$ од. оптич. При вивченні ензиматичного профілю встановлено дефіцит естераз ЛФ - 9,51U/л, КФ - 2,88нмоль/(мл год). У системі

оксидантно-антиоксидантного захисту відмічено зсув рівноваги в бік посилення реакції перекисного окислення ліпідів та порушення структури біологічних мембран. Так, рівень малонового діальдегіду склав 101,4 ммоль/г білка, а перекисного гемолізу еритроцитів - 22,3%.

Хлопчик отримав повторний 3-місячний курс хіміопрофілактики ізоназидом дозою 0,2 мг на добу на фоні вітамінів, гепатопротекторів та жовчогінних препаратів. Після профілактичного курсу розміри папули внутрішньошкірної проби Манту з 2 ТО суттєво не змінилися, оскільки інфільтрат проби Манту від 15 06 01 р. становив 15 мм в діаметрі.

Не відмічалось також нормалізації показників імунологічної реактивності: кількість Т-клітин становила 28, %, вміст Ig A - 1,8 г/л, Ig G - 15,3 г/л. Наприкінці 3-го місяця ХП дещо зріс рівень естераз ЛФ - 11,7 У/л, КФ - 2,91 ммоль/(мл год). Проте, показники оксидантно-антиоксидантної системи все ще були далекими від рівноваги: лишалися високими як рівень малонового діальдегіду (98,7 ммоль/г білка), так і показник перекисного гемолізу еритроцитів - 18,5%. Каталазна активність сироватки крові на цей час демонструвала досить високі цифри 22,8 мкат/л, що свідчить про напруженість антиоксидантної важеля системи. Загальний стан дитини зберігався задовільним, ознак інтоксикації та патологічних відхилень з боку внутрішніх органів і систем не було. Рентгенологічно в легенях і внутрішньогрудних лімфовузлах туберкульозних та інших змін не виявлено.

Приклад 2 (за способом, що заявляється). Дівчинка А., 1991 року народження (9 років). Історія хвороби №571. Із анамнезу відомо, що дитина народилася доношеною і здоровою, з масою тіла 3500 г. Зростала й розвивалася відповідно віку, профілактичні щеплення виконувались за календарем, до 3-річного віку майже не хворіла, була неорганізованою. Часті гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) з'являлись з 4-річного віку, коли дівчинка почала відвідувати дитячий садок, а повторні бронхити - з 6 років. Двічі за період життя перенесла гостру пневмонію, остання була рік тому й мала тривалий перебіг. Діагноз РБ зареєстровано з 9-річного віку. В анамнезі також мав місце синдром подразненого кишечника, що проявлялося періодичними вранішніми нудотами, спонтанними, хоча й нечасто, безпричинними блювотами, здуттям та гурчанням у животі з тенденцією до закріплення випорожнень. Ретельне клінічне обстеження в гастроентерологічному стаціонарі будь-якої органічної патології з боку травного тракту не виявило, а вищенаведена симптоматика лікарями була розцінена, як дискінезія шлунково-кишкового тракту. Дитячими інфекційними хворобами не хворіла.

Прищеплена БЦЖ в пологовому будинку на 5 день життя, що підтверджується наявністю рубчика на зовнішній поверхні лівого плеча до 6 мм у діаметрі, не ревакцинована, оскільки інфікування МБТ зазнала у 5-річному віці (1996 р.). Контакт із хворим на туберкульоз не відомий. Туберкулінові проби до 1995 року були позитивні (папула згасала від 10 до 7 мм у діаметрі) і заподіяні післявакцинальною алергією. В лютому 1996 року, коли ди-

тині виповнилося 5 років, інфільтрат проби Манту збільшився на 7 мм і, порівняно з попереднім роком, сягнув 14 мм за діаметром. Збільшення проби Манту педіатром були розцінені, як параспецифічні прояви на фоні частих гострих респіраторних захворювань і тому дитина до фтизіатра скерована не була. В наступні роки проба дещо вщухла, але залишалася на рівні 12-13 мм. З приводу тривалого перебігу гострої пневмонії восени 1998 року була обстежена в тубдиспансері, де при клініко-імунологічному обстеженні локальних туберкульозних змін не виявили. Впродовж січня-квітня 1999 року тричі переохворіла на бронхит і 4 рази на гостру респіраторно-вірусну інфекцію. Періоди ремісії тривали недовго й кожного разу супроводжувалися приблизно місячним періодом субфебрильної температури. В загальному аналізі крові з'явилася стійка анемія, причину якої встановити не вдалось. На початку травня 2000 року, а саме 10 числа, під час проведення планової туберкулінодіагностики у школі відмічена тенденція до зростання чутливості шкіри до туберкуліну. Інфільтрат за пробою Манту з 2 ТО склав 16 мм. 28 травня з приводу чергового загострення бронхиту дитину госпіталізовано в дитячу клінічну туберкульозну лікарню. Поглиблене клініко-рентгенологічне обстеження локальних туберкульозних змін не виявило. На оглядові рентгенограми органів грудної клітки відмічалось лише двобічне білякореневе посилення легеневого рисунку, у загальному аналізі крові - ознаки анемізації (гемоглобін крові становив 110 г/л, вміст еритроцитів - $3,5 \cdot 10^{12}/л$), проба Манту від 30 05 00 р. складала 15 мм. В об'єктивному статусі дитини звертали увагу такі симптоми: виражена блідість і сухість шкірних покривів та доступних огляду слизових оболонок, "синці" під очима, лімфаденопатія периферичних лімфовузлів, перкуторні ознаки збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів, жорстке дихання над легенями, збільшення мигдалин до II ступеня та гнійний патологічний секрет у лакунах.

Імунологічне дослідження встановило наявність Т- і В-клітинного імунodefіциту, який виражався у зниженні відносної кількості Т-лімфоцитів (Е-РУК) - 27,5% та їх функціональної активності (РБТЛ з ФГА) - 57,4%, дисімуноглобулінемії (знижений вміст Ig A - 1,0 г/л, підвищений Ig M - 2,4 г/л), а також - у зниженні рівня природних антитіл (ТГА) і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) - відповідно 1,0 ум од та 71,1 од опт густ. Відмічалася також напруженість протитуберкульозного імунітету, що підтверджувалося підвищенням чутливості Т-клітин до РPD в реакції бластної трансформації - (14,1±1,2)% та зниженням індексу міграції лімфоцитів і реакції агрегації, які становили відповідно (0,8±0,01) і (1,9±0,2) ум од.

Враховуючи наявність інфікування МБТ упродовж 3-х років і відсутність проведення хіміопрофілактики туберкульозу в минулому, дівчинці було призначено ізоназид строком на 3 місяці під захистом вітамінів групи В, аллохолу та карсилу.

Після проведеного курсу ХП стан дитини та чутливості до туберкуліну суттєво не змінились. Протягом наступного року дівчинка 6 разів переохворіла на бронхит та 4 рази на ГРВІ. Станом на 5 06 01 реакція на пробу Манту складала 16 мм. З

метою з'ясування активності специфічного процесу та тактики подальшого спостереження дитина була скерована до дитячої клініки інституту фтизіатрії і пульмонології. Проведене повторне повне клініко-рентгенологічне та лабораторне обстеження дозволило виключити наявність локального туберкульозу та підтвердити високу напруженість специфічного імунітету. Так, реакція РБТЛ з ППД становила $(18,7 \pm 2,1)\%$, тобто була вища за норму у 7,5 рази. При вивченні ензиматичного профілю встановлено дефіцит естераз ЛФ - $10,05 \text{ U/l}$, КФ - $2,7 \text{ нмоль/(мл год)}$. Відмічено також порушення рівноваги у системах окисантно - антиоксидантного захисту в бік посилення реакцій перекисного окислення ліпідів та порушення структури біологічних мембран. Так, рівень малонового діальдегіду склав $115,7 \text{ ммоль/г}$ білка, а перекисного гемолізу еритроцитів - $16,3\%$.

Враховуючи наявність інфікування МБТ упродовж 4-х років і відсутність ефекту від ХП, проведеної попередньо за традиційною схемою, дівчинці повторно призначено ізоніазид дозою 5 мг/кг одноразово після сніданку, але одночасно з таблетками спіруліни - по $1,0 \text{ г}$ (1 таблетка) двічі на день за 30 хвилин до їжі. Серед патогенетичних засобів залишили карсил та аллохол. Тривалість курсу склала 3 місяці.

У результаті, після ХП, дівчинка додала в масі тіла 1 кг , а чутливість шкіри до туберкуліну за пробою Манту значно зменшилась. $12.09.01 \text{ р.}$ діаметр папули склав 10 мм . Відмічалось також суттєве покращення показників імунологічної реактивності: підвищилась кількість Т-клітин ($34,1\%$), нормалізувався вміст Ig A ($2,3 \text{ г/л}$) та Ig M ($1,0 \text{ г/л}$), титру гетерофільних аглютининів та ЦІК - відповідно $1,5 \text{ ум од.}$ та $94,1 \text{ од. опт. густ.}$. Наприкінці 3-го міс ХП зріс до норми рівень естераз ЛФ - $12,5 \text{ U/l}$, КФ - $3,4 \text{ нмоль/(мл год)}$. Каталазна активність сироватки крові на цей час підвищилась у 1,2 рази з $15,3$ до $18,8 \text{ мкат/л}$. Показник ПГЕ достовірно зменшився

($12,1\%$). У наступному році ($3.06.02 \text{ р.}$) реакція на пробу Манту з 2 ТО становила 8 мм у діаметрі. Загальний стан дитини був задовільний, ознак інтоксикації та патологічних відхилень з боку внутрішніх органів і систем також не було. Рентгенологічно в легенях і внутрішньогрудних лімфовузлах туберкульозних та інших змін не виявлено. Протягом року загострень РБ у дитини не було, лише 4 рази відмічалися ГРВІ. Приріст маси тіла за рік становив 3 кг .

Запропонований спосіб хіміопрофілактики, застосований у 15 дітей, інфікованих МБТ і хворих на РБ (основна група). У 20 дітей із відповідним станом інфікованості та наявністю РБ проаналізована ефективність ХП, проведеної за існуючою нині методикою, тобто шляхом використання ізоніазиду, вітамінів групи В, жовчогінних та гепатопротекторних препаратів (контрольна група). За статтю, віком і характером чутливості до туберкуліну групи були ідентичні. Всі дослідження проводились у період ремісії РБ.

Для визначення резервів біоцидності біологічних середовищ, крім клініко-лабораторних спостережень, оцінювали динаміку чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л, специфічних імунологічних тестів *in vitro* (реакція бластної трансформації лімфоцитів з туберкуліном - РБТЛ з ППД та прямої гемаглютинації у присутності специфічного антигену - РПГА з ППД), оцінювали активність ферментів та ступінь резистентності мембран еритроцитів до перекисного гемолізу (ПГЕ). Для оцінки стану ензиматичних систем організму дітей проводили визначення активності лужної (ЛФ) та кислотної фосфатази (КФ), а також каталазної активності сироватки крові (КАСК).

Склад дітей основної та контрольної груп у залежності від чутливості до туберкуліну показаний в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл дітей основної та контрольної груп за віком та характером чутливості до туберкуліну

Групи дітей	Розміри інфільтратів (мм)					
	5-10		11-16		17 і більше	
	абс	%	абс	%	абс	%
Основна (n=15)	2	13,3	9	60,0	4	26,7
Контрольна (n=20)	2	10,0	13	65,0	5	25,0
Всіх (n=35)	3	8,6	23	65,7	9	25,7

Як видно з таблиці 1, основна та контрольна групи дітей за характером чутливості шкіри до туберкуліну суттєво не відрізнялися. Четверть дітей в обох групах мали туберкулінові тести гіперергічної активності.

Всі діти основної та контрольної груп до вступу в стаціонар були інфіковані протягом 2-х і більше років і отримали в минулому один або більше курсів хіміопрофілактики без достатнього ефекту, що проявлялося збереженням помірної ($11-14 \text{ мм}$), вираженої ($15-16 \text{ мм}$) та гіперергічної чутливості до туберкуліну (17 і більше мм). Зберігалися, а у ряді випадків виникали й більш часто інтеркурентні

захворювання, в тому числі й РБ. Тобто неодноразове застосування ХП за традиційною методикою в амбулаторних або стаціонарних умовах сприяло лише тимчасовому поліпшенню. Тобто, структура слизової оболонки бронхів, патологічно змінена під впливом рецидивуючого запалення, та системні ензиматичні процеси із бактеріцидною активністю не відновлювалися.

Динаміка показників окисантно - антиоксидантної системи та активності ензимів у дітей, інфікованих МБТ і хворих на РБ, за час проведення ХП туберкульозу із застосуванням спіруліни представлена у табл. 2.

Показники оксидантно-антиоксидантної системи та активність ферментів у дітей, хворих на РБ, інфікованих МБТ, в процесі комплексної хіміопрофілактики із застосуванням спіруліни, (М±m)

Показники	Норма, N=10	Групи обстежених хворих					
		Основна, n=15			Контрольна, n=20		
		До ХП	Після ХП		До ХП	Після ХП	
			Через 1міс	Через 3міс		Через 1міс	Через 3міс
МДА, ммоль/г-білка	54,6±6,5	113,5±10,7**	79,4±7,9**	67,2±5,8**	117,4±11,2**	98,3±7,7**	85,3±8,9**
ПГЕ, %	6,0±0,5	10,3±1,4*	11,1±0,9**	7,0±0,8*	9,9±1,1*	12,7±1,3*	13,3±1,4*
Каталаза, мкат/л	17,3±1,0	15,2±1,9	26,4±2,1***	18,7±1,9*	14,5±2,3	19,5±2,1	12,1±2,2
Кисла фосфатаза, ммоль/(мл год)	3,16±0,08	2,9±0,09*	6,62±0,18***	3,21±0,1*	2,91±0,07*	2,8±0,09*	2,7±0,12*
Лужна фосфатаза, У/л	12,1±0,2	9,3±0,27**	15,5±0,3***	12,3±0,23**	10,1±0,14**	9,0±0,25**	10,3±0,2**

Примітки

* - відмінність достовірна по відношенню до показників здорових дітей * - p<0,05, ** - p<0,001,

- відмінність достовірна між показниками до і після ХП # - p<0,05, ## - p<0,001

Проведені дослідження, як видно із табл. 2, показали, що до ХП у дітей обох груп мало місце достовірне підвищення вмісту МДА в сироватці крові: основна група - (113,5±10,7)ммоль/мл, контрольна група - (117,4±11,2)ммоль/мл при нормі (54,6±6,5)ммоль/мл, p<0,001 в обох випадках. Це свідчить про інтенсифікацію перекисних процесів в організмі. Як і очікувалось, такий стан супроводжувався достовірним підвищенням здатності мембран еритроцитів до перекисного гемолізу на 65-70%, оскільки ПГЕ становив в основній групі (10,3±1,4)%, у контрольній - (9,9±1,1)% при нормі (6,0±0,5)%, p<0,05 у кожному випадку.

Таким чином, у дітей, які потерпали від рецидивів бронхіту та персистуючої туберкульозної інфекції, спостерігалось закономірне збурення чинників перекисної, накопичення токсичних інтермедіантів та дисбалансу між оксидантними та антиоксидантними ланками.

Одночасно з активацією системи ПОЛ спостерігалась тенденція до зниження активності антиперекисного ферменту каталази, який в основній групі сягав (15,2±1,9)мкат/л, у контрольній - (14,5±2,3)мкат/л при нормі (17,3±1,0)мкат/л, p>0,05 у кожній групі. Активність інших ферментів - кислої та лужної фосфатази була достовірно нижчою, ніж у здорових дітей такого ж віку. А саме, рівень КФ дорівнював в основній групі (2,9±0,09)ммоль/(мл год), в контрольній - (2,91±0,07)ммоль/(мл год), норма - (3,16±0,08)ммоль/(мл год), p<0,05 у кожному випадку. Такий стан активності важливих ферментів метаболізму можна охарактеризувати як ензиматичну вкловість, або ж - ензимопатію.

У процесі ХП мала місце така динаміка зазначених показників. Через місяць у хворих основної групи у 1,4 рази знизився вміст МДА (p<0,05), але все ще перевищував (у 1,5 рази) умовну норму, зафіксовану у здорових дітей (p<0,05). Впродовж наступних трьох місяців цей показник продовжував знижуватися і досяг (67,2±5,8)ммоль/г білка, тобто вже не відрізнявся від норми (p>0,05). У дітей контрольної групи в процесі ХП також відбувалося зниження вмісту МДА, але через три місяці цей показник все ще достовірно перевищував норму. А саме, складав (85,3±8,9)ммоль/г білка, p<0,05.

Відсоток перекисного гемолізу еритроцитів протягом першого місяця ХП мав тенденцію до росту у дітей як основної так і контрольної груп, тобто становив (11,1±0,9)% та (12,7±1,3)% відповідно, p<0,05 проти норми. Але через три місяці в основній групі цей показник практично нормалізувався (p>0,05 проти норми та p<0,05 по відношенню до рівня перед ХП), тоді як у контрольній продовжував зростати і досяг (13,3±1,4)% (p<0,05 проти норми). Щодо ензимів, то активність каталази у осіб основної групи протягом першого місяця ХП достовірно зросла і перевищувала цей показник у здорових дітей на 52% (p<0,001). У дітей контрольної групи також мала місце тенденція до підвищення КА (p>0,05). Це свідчить про прискорення адаптаційних процесів в організмі й намагання адекватно відповідати на підвищення пулу прооксидантних чинників, якими є токсичні сполуки мікробного та ендogenousного походження, протитуберкульозні препарати. Через три місяці ХП у дітей основної групи КА знизилася майже до рівня здорових дітей. У той же час у контрольній групі цей показник знову став нижчим норми, що свідчить про певну втому компенсаторних процесів та вичерпування пулу ферментів.

Найяскравіше ензиматичний профіль проявився в динаміці фосфатази. Так, КФ, що в обох групах до початку ХП мала достовірно меншу активність, протягом першого місяця ХП в основній групі виросла більше ніж вдвічі - з (2,9±0,09)ммоль/(мл год) до (6,62±0,18)ммоль/(мл год) (p<0,001), а в контрольній практично лишилася на тому ж рівні (p>0,05). Через три місяці активність кислої фосфатази в основній групі досягла норми і складала (3,21±0,1)ммоль/(мл год), а в контрольній все ще лишалася достовірно нижчою, ніж у здорових дітей, тобто дорівнювала (2,7±0,12)ммоль/(мл год), p<0,05.

Таким чином, стабілізація структури та проникності мембран клітин супроводжувалася підвищенням ензиматичної активності лізосом, основною функцією яких є елімінація сторонніх включень, розташованих внутрішньоклітинно. Ми вважаємо, що лізосомальні ензими, впливаючи пошкоджуюче на оболонку МБТ (внутрішньоклі-

тинні, дрімаючі, неактивні форми), змінюють метаболізм останніх і спричиняють їх реактивацію у форми, здатні до ділення, тобто чутливі до ізоніазиду

Щодо лужної фосфатази, то профіль активності цього ферменту мав таку динаміку. На початку ХП цифри активності були достовірно нижчими від відповідних вікових норм. Через місяць після ХП в основній групі мало місце підвищення активності ЛФ ($15,5 \pm 0,3$) у о/л, у той час, як у дітей контрольної групи цей фермент все ще був менш достовірно активним ($9,0 \pm 0,25$) у о/л. По закінченні 3-місячного курсу ХП у дітей основної групи активність ЛФ знизилася й практично досягла показників здорових дітей. Натомість у контрольній групі спостерігалось незначне підвищення активності ЛФ, що також свідчить про поступове, але більш повільне просування в бік нормалізації вище означеного показника.

Таким чином, встановлене зростання активності ферментів класу естераз (ЛФ, КФ) підтверджує наше припущення про можливість опосередкова-

ної неспецифічної деконтамінаційної спроможності спіруліни, спрямованої на санацію біологічних рідин від мікробних антигенів.

Відомо, що концентрація у біорідинах іонів заліза, магнію та марганцю впливає не тільки на життєздатність МБТ (швидкість їх росту та ділення), а також, що дуже важливо, сприяє перетворенню ізоніазиду у активну форму (див. Молекулярная медицина и лечение туберкулеза / Перельман М. П., Хомяков Ю. И., Киселев В. И., Северин Е. С., Пальцев М. А. // Пробл. туб. - №5 - 2001 - С. 5-7). Насичення організму іонами заліза та магнію вивчали опосередковано, спираючись на показники червоної крові: іони заліза - необхідний компонент синтезу гемоглобіну, а магнію (мідь) - для дозрівання еритроцитів (див. Исаков Ю. Ф., Михельсон В. А., Штатнов М. К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии - М. Медицина, 1985 - 288с.).

Зміна основних показників крові в інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ, у динаміці проведення ХП відображено у таблиці 3.

Таблиця 3

Динаміка показників крові при проведенні ХП в інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ

Показники крові	Норма, N=10	Кількість дітей у групах			
		Основна, n=15		Контрольна, n=20	
		до ХП	після ХП	до ХП	після ХП
Ер ($10^{12}/л$)	$4,0 \pm 0,1$	$3,1 \pm 0,06^{**}$	$3,8 \pm 0,09^{##}$	$3,2 \pm 0,1^{**}$	$3,0 \pm 0,06^{***\circ}$
Нв (г/л)	$132,4 \pm 5,1$	$100,3 \pm 8,6^*$	$131,0 \pm 8,3^{\circ}$	$105,7 \pm 8,1^*$	$109,3 \pm 7,1^{\circ}$
Л ($10^9/л$)	$7,1 \pm 0,8$	$6,2 \pm 1,3$	$5,3 \pm 1,1$	$7,4 \pm 2,1$	$5,5 \pm 1,5$
е (%)	$2,3 \pm 0,6$	$2,7 \pm 1,4$	$2,2 \pm 0,8$	$2,6 \pm 1,9$	$2,4 \pm 1,9$
п (%)	$2,5 \pm 0,7$	$3,4 \pm 1,8$	$3,4 \pm 1,0$	$3,1 \pm 2,1$	$3,9 \pm 0,9$
с (%)	$47,2 \pm 7,3$	$46,1 \pm 7,5$	$44,3 \pm 4,6$	$49,1 \pm 6,8$	$47,3 \pm 7,1$
л (%)	$42,0 \pm 6,8$	$41,0 \pm 5,1$	$45 \pm 4,8$	$39,6 \pm 6,3$	$42,4 \pm 6,3$
м (%)	$6,0 \pm 2,4$	$6,8 \pm 2,2$	$5,1 \pm 1,3$	$5,6 \pm 1,9$	$4,0 \pm 1,6$
ШОЕ (мм/год)	$4,2 \pm 1,1$	$6,2 \pm 2,6$	$4,0 \pm 1,5$	$5,8 \pm 1,1$	$5,4 \pm 1,5$

Примітки

* - відмінність достовірна по відношенню до показників здорових дітей * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$,

- відмінність достовірна між показниками до і після ХП # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$,

° - відмінність достовірна між групами ° - $p < 0,05$, °° - $p < 0,001$

Як видно із табл. 3, до ХП у дітей обох груп серед загальних гематологічних показників статистично значиму відмінність від норми мали лише рівні вмісту еритроцитів у сироватці крові та гемоглобіну. Так, відзначався знижений вміст червоних кров'яних тілець в основній групі на 22,5% ($p < 0,001$), у контрольній - на 20,0% ($p < 0,001$). Рівень гемоглобіну не досягав норми в основній групі на 24,2% ($p < 0,05$), у контрольній - на 20,1% ($p < 0,05$). Лише тільки 10,1% дітей основної групи та 12,3% осіб контрольної ознак анемізації не мали. Таким чином, переважна більшість дітей інфікованих МБТ та хворих на РБ, мають залізодефіцитну анемію.

У процесі проведення ХП з одночасним застосуванням препарату спіруліни щойно вказані показники зазнали статистично перевірених змін: вміст еритроцитів в основній групі зріс у 1,2 рази ($p < 0,001$), а гемоглобіну - у 1,3 рази ($p < 0,05$). Причому поліпшення цих показників зареєстроване у

(87,3 \pm 1,2)% осіб. У контрольній групі після проведення ХП за загальноприйнятою схемою жоден з показників крові вірогідно не змінився.

Таким чином, виявлене достовірне підвищення вмісту показників червоної крові у дітей основної групи дає підстави стверджувати, що препарат спіруліни є джерелом насичення організму іонами заліза та магнію, необхідних для забезпечення адекватних процесів фармакокінетики ізоніазиду та метаболізму клітин, спрямованих на компенсацію регуляторних систем захисту та деконтамінацію мікробних агентів специфічного й неспецифічного походження.

Отже, аналіз результатів дослідження окремих ланок етіопатогенного профілю організму дітей під впливом спіруліни засвідчив зростання рівня ензимів бактеріостатичного значення - ферментів лізосом та катіонних білків, маркерами яких є КФ та ЛФ. У результаті відновлення пдріонного обміну, метаболізму тканин та активації ензимів лізо-

сом порушуються умови латентного мікробізму, що змінює стадійність біологічного розвитку МБТ, заподіює підвищення їх життєздатності та біодоступності ізоніазиду. Це дозволяє вважати спіруліну препаратом патогенетичного значення із опосередкованою антимікобактеріальною дією.

Підтвердження підвищення біодоступності МБТ ізоніазиду під впливом компонентів спіруліни отримано у тестах, які віддзеркалюють рівень специфічної сенсibiлізації організму дітей (реакція Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л та імунологічні реакції in vitro - РБТЛ з ППД та РПГА з ППД), тобто характеризують безпосередню ефективність ХП.

Безпосередня ефективність ХП туберкульозу за характером чутливості до туберкуліну за пробою Манту з 2 ТО ППД-Л у дітей контрольної та основної груп в динаміці проведення ХП туберкульозу показана на фіг 1 та фіг 2.

Як видно з фіг 1, безпосередні результати проведення ХП туберкульозу серед інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ, за загальноприйнятою схемою, свідчать, що інтенсивність чутливості до туберкуліну вірогідно не змінилася. Так, інфільтрати проб Манту серед дітей контрольної групи, як до, так і після ХП, на дві третини складалися із діаметрів 11-16 мм і на чверть - із діаметрів більших за 17 мм.

Разом із тим, з фіг 2 виходить, що серед осіб основної групи, які отримували спіруліну, виявлена достовірна зміна інтенсивності специфічної сенсibiлізації: кількість осіб, які мали інфільтрати проби Манту розміром 11-16 та 17 і більше мм, зменшилась відповідно у 1,5 та 6 рази ($p < 0,05$ в обох випадках).

Таким чином, після проведеного курсу ХП у більшості дітей (у 11 із 15-73,3%) основної групи наставало суттєве зниження туберкулінової алергії, причому у 5 із 6 (83,3%) осіб, які мали гіперергічну чутливість до туберкуліну, реакції згасали до помірно та слабо позитивних. У контрольній групі спостерігали лише тенденцію до зниження туберкулінової алергії та лише в одному випадку гіперергічних реакцій зниження чутливості до туберкуліну відбулося на рівень помірних реакцій. Крім того, серед дітей контрольної групи в 5 випадках мало місце підвищення чутливості до туберкуліну на 1-4 мм, що, без сумніву, зумовлене активацією латентної туберкульозної інфекції під впливом неспецифічного запалення (РБ).

Отже, в дітей основної групи до ХП переважали реакції помірно та гіперергічної інтенсивності, а після ХП - слабкої та помірно, 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 туберкуліну ППД-Л, які представлені в таблиці 4.

Таблиця 4

Середні розміри інфільтратів проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л у дітей основної та контрольної груп

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

Аналіз середніх розмірів інфільтратів проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л у дітей основної та контрольної групи (див. табл. 4) показав відсутність статистично значимої різниці між їх розмірами при вступі в стаціонар ($p > 0,5$). Після проведення ХП відмічено вірогідне зменшення розмірів інфільтратів у дітей основної групи - у 1,6 рази ($p < 0,001$). Серед дітей, які спіруліни не отримували, величини середніх розмірів інфільтратів майже не змінилися ($p > 0,05$).

Таким чином, при співставленні результатів ХП туберкульозу в інфікованих МБТ, хворих на РБ дітей обох груп встановлено, що ефект ХП був вищим у дітей основної групи, тобто у пацієнтів, які отримували спіруліну в поєднанні з ізоніазидом за розробленим нами способом. Цей ефект виражався у суттєвому зниженні чутливості до туберкуліну - статистично перевіреному зменшенні середнього розміру інфільтрату проби Манту з 2 ТО туберкуліну ППД-Л - у 1,4 рази порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Результати дослідження показників специфічних імунологічних тестів у 10 дітей основної та 12 - контрольної групи до і після ХП представлені в таблиці 5.

Таблиця 5

Чутливість до туберкуліну в тестах in vitro в інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ ($M \pm m$)

Показники	Норма (N=12)	Групи дітей			
		Основна (n=10)		Контрольна (n=11)	
		до ХП	після ХП	до ХП	після ХП
РБТЛ з ППД (%)	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 ППД	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 ППД (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

1 * - достовірно з контрольною групою ($P < 0,001$),

2 * - достовірно до і після хіміопрофілактики ($P < 0,05$)

Як видно з таблиці 5, чутливість Т-клітин до туберкуліну в реакції бласттрансформації з сухим очищеним туберкуліном (РБТЛ з ППД) у дітей обох груп була достовірно підвищеною, в основній групі - $(14,1 \pm 1,2)\%$, у 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 ППД) 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 проведення ХП встановлено, що у дітей контрольної групи майже незмінними залишилися клітинні й гуморальні туберкулінові реакції, які відповідно становили РБТЛ з ППД - $(16,4 \pm 1,5)\%$ та $(17,8 \pm 1,2)\%$, $p > 0,05$, РПГА з ППД - $(1,8 \pm 0,3)$ ум од та $(1,9 \pm 0,2)$ ум од, $p > 0,05$.

У групі дітей, яким у схему ХП включали спіруліну (основна група) повторне імунологічне дослідження виявило зниження активності туберкульозної інфекції. Тобто, значне зниження інтенсивності РБТЛ з ППД відбувалося на фоні статистично перевіреного підвищення рівня специфічних антитіл (РПГА з ППД) та зростання індексу міграції лімфоцитів в тесті ІМЛ з ППД, чого не спостерігалося в пацієнтів контрольної групи. Так, рівень імуноспецифічних реакцій з туберкуліном (бласттрансформації - РБТЛ, прямої гемаглютинації - РПГА та тест інгібіції міграції лімфоцитів - ІМЛ) становили відповідно до ХП - $(14,1 \pm 1,2)\%$, $(1,7 \pm 0,4)$ ум од та $(0,8 \pm 0,01)$, після - $(8,2 \pm 1,0)\%$, $(3,2 \pm 0,1)$ ум од та $(0,9 \pm 0,02)$.

Таким чином, зазначені зміни імуноспецифічних показників віддзеркалюють підвищення біодоступності МБТ ізоніазиду, що за умов насичення організму активними метаболітами, джерелом яких є спіруліна, досягається шляхом активації клітинних ензиматичних процесів, спрямованих на елімінацію специфічних антигенів. Злагодженість процесів синтезу, з одного боку, та елімінації, знешкодження метаболітів, з іншого, приводить організм на інший рівень адекватності, коли опір негативним інфекційним чинникам не призводить до виснаження.

Підсумовуючи вищевикладене слід підкреслити, що поглиблене клініко-імунологічне обстеження дітей основної групи в динаміці проведення ХП дозволило нам вперше з нових позицій пояснити механізм дії спіруліни на персистуючу туберкульозну інфекцію в умовах рецидивуючого неспецифічного запалення. Ми вважаємо, що відновлення обміну речовин за рахунок складових спіруліни створює умови для адекватної деконтамінації мікобактерій туберкульозу на будь-яких етапах їх

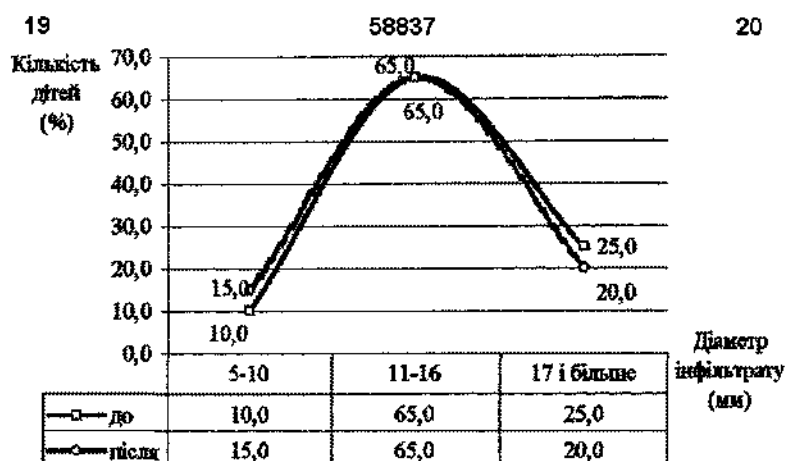
біологічного розвитку (артроспори, кокоподібні, паличкові форми тощо). Підтвердженням нашого висновку є те, що поєднане застосування традиційної методики ХП зі спіруліною справляє виражений позитивний ефект навіть у дітей, у яких ХП на попередніх етапах потрібного ефекту не було.

Аналіз віддалених результатів ХП показав, що в 11 із 15 (73,3%) обстежених нами дітей основної групи рецидиви бронхіту зменшились до $(1,2 \pm 0,08)$ разів на рік, а туберкулінова чутливість через рік залишилась на рівні слабкої та середньої інтенсивності. Тільки четверо дітей (26,7%) переохворіли на бронхіт двічі за рік. Лише у одній дитині спостерігалось підвищення чутливості шкіри до туберкуліну на 7 мм з утворенням інфільтрату вираженої інтенсивності, оскільки дитина потрапила в контакт із хворим на активний туберкульоз. Випадків ускладнень РБ або розвитку локального туберкульозу в цій групі дітей не спостерігалось. В контрольній групі дітей виявлено збереження частоти виникнення рецидивів бронхіту - до $(4,5 \pm 2,1)$ разів на рік. Цим дітям було рекомендовано проведення повторного курсу ХП ізоніазидом у комбінації зі спіруліною.

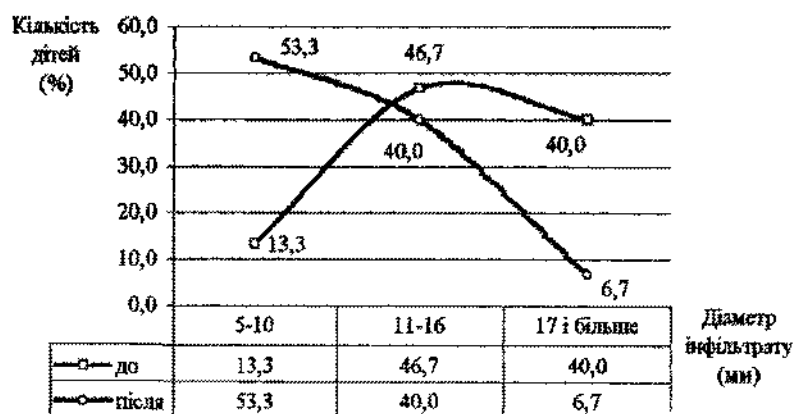
Таким чином, у порівнянні з прототипом, проведення ХП туберкульозу, за розробленим нами способом, в інфікованих МБТ дітей, хворих на РБ, особливо які мають дефіцитне харчування, сприяє нормалізації гематологічних показників, дозволяє досягти рівноваги метаболічних процесів обміну речовин, відновити біодоступність біологічних середовищ, забезпечити адекватне каталітичне супроводження деконтамінаційних реакцій та трансформації ізоніазиду в активну форму за рахунок посилення активності ендоклітинних процесів ензиматичного забезпечення, що обумовлює підвищення ефективності хіміопрофілактики у даної категорії дітей внаслідок зниження напруженості специфічної сенсibiлізації (згасання реакції на 2 ТО туберкуліну ППД-Л, зниження інтенсивності клітинних імунологічних тестів - РБТЛ з ППД), досягнення неспецифічної десенсибілізації (скорочення частоти періодів загострення РБ до 1-2 разів на рік, їх тривалості до 5-7 днів, зменшення кількості та важкості ускладнень), а також дозволяє запобігти виникненню локального туберкульозу у цієї категорії хворих.

У результаті цього підвищується ефективність ХП туберкульозу у зазначеній вище категорії дітей, як у найближчі, так і у віддалені строки спостереження.

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



Фіг. 1



Фіг. 2