

<https://doi.org/10.32782/2786-9067-2023-26-9>

УДК: 616-002.5-084-053.2

## ПЕРСОНІФІКОВАНІ ПІДХОДИ ДО ХІМІОПРОФІЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ ІЗ ОСЕРЕДКІВ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Мажак К.Д., Ткач О.А., Генік І.Д., Голубченко Л.К.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна*

*Анотація. Вивчено ефективність хіміопрофілактики туберкульозу у 230 дітей-підлітків із осередків туберкульозної інфекції різного ступеня епідеміологічної небезпеки. Висока частота наростання туберкулінової чутливості, стійка гіперергічна туберкулінова реакція після курсу хіміопрофілактики у дітей із осередків лікарсько-стійкого туберкульозу свідчить про недостатню ефективність її стандартних режимів і необхідність удосконалення індивідуального підходу до профілактики туберкульозу у контактних дітей з урахування всіх факторів ризику. Доведено, що диференційоване застосування поряд з туберкулостатичними препаратами засобів патогенетичної терапії різного спрямування з врахуванням особливостей стану організму підвищує ефективність хіміопрофілактики, нівелює негативні прояви від застосування хіміопрепаратів та супутніх захворювань.*

*Ключові слова. туберкульоз, хіміопрофілактика, патогенетичні засоби*

**Вступ.** Незважаючи на певні позитивні зрушення в контролі за туберкульозом (ТБ) в Україні, епідемічна ситуація залишається загрозливою, оскільки захворюваність від цієї недуги залишається на епідемічному рівні і на цьому фоні поширюються хіміорезистентні форми ТБ та ТБ у поєднанні з ВІЛ-інфекцією. Дитяче населення країни також виявилось незахищеним від викликів сьогодення, а діагностика дитячого ТБ залишається проблемою. За поточними статистичними даними відзначено збільшення частки випадків ТБ у дітей (віком до 17 років) серед усіх нових випадків ТБ та рецидивів захворювання: у 2021 р. загальний показник по Україні становив 8,2 проти 7,2 на 100 000 населення у 2020 р., що є вищим на 13,9%. Загалом ТБ діагностовано у 610 дітей проти 540 у попередньому році. Приріст захворюваності серед дітей віком до 17 років відзначено у п'яти областях: Волинській (53,4%), Закарпатській (120%), Івано-Франківській (200%), Кіровоградській (86,2%) та Сумській (172,2%). В інших областях спостерігають відносну стабільність або зниження рівня захворюваності у цій віковій категорії. Захворюваність дітей до 14 років знизилася у 2020 р. на 34,8% і зросла у 2021 р. на 24,1 %. Захворюваність підлітків (15-17 років) – знизилася на 27,5 % у 2020 р. і продовжувала знижуватися у 2021 р. на 16,4 %. Питома вага ТБ легень із бактеріовиділенням серед дітей (0-14 років) зі вперше виявленим ТБ легень у країні по роках дещо збільшилася та становила 28,8 % у 2019 р., 20,0 % у 2020 р. та 31,6 % у 2021 р., деструкція становила 7,2 % у 2019 р., 6,1 % у 2020 р. та 7,7 % у 2021 р.

Частка бактеріовиділювачів-підлітків також збільшилася порівняно з попередніми роками – 50,6 % у 2019 р., 45,9 % у 2020 р. та 59,1 % у 2021 р., частка деструктивних форм ТБ майже не змінилася та становила 30,3; 34,5 та 33,6 % відповідно [1].

Збільшення питомої ваги ТБ легень у дітей із бактеріовиділенням супроводжувалося значним збільшенням питомої ваги лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛС ТБ). Частка ЛС ТБ у дітей становила 36,7 % від усіх випадків уперше діагностованого ТБ у дітей (у 2019 р. – 25,6 %). Пацієнти з множинною лікарською стійкістю (МЛС), ризиком МЛС, широкою лікарською стійкістю (ШЛС), рифампіцин-резистентним ТБ (Риф-ТБ) становили 33,5 %. Діти з латентною туберкульозною інфекцією, які потребували обстеження та лікування (крім дітей із відомих охороні здоров'я осередків ТБ), виявлялися практично лише в областях, де була збережена система раннього виявлення ТБ [2].

Останніми роками як у дітей, так і в підлітків спостерігається несприятлива динаміка захворюваності на ТБ у бік зростання відсотка поширених форм уперше діагностованого ТБ органів дихання та, відповідно, зменшення позалегенового ТБ й обмежених форм ТБ органів дихання.

Під час пандемії Covid-19 констатовано зростання захворюваності серед контактних осіб з бацилярних вогнищ тубінфекції (15,5 проти 10,9 на 1 тис. контактних) у всіх регіонах України, особливо у Західному – у 2,5 рази (13,2 проти 5,4 на 1 тис. контактних), а також у Південному -у 1,5 (21,5 проти 14,8) та Центральному -у 1,8 (19,4 проти 10,7 на 1 тис. контактних.), що суттєво погіршує епідситуацію і вимагає невідкладних протиепідемічних заходів – посилити і взяти під контроль санацію вогнищ, проведення специфічної та хіміопрофілактики у вогнищах серед контактних [1,2]. На цьому тлі зберігається високий рівень захворюваності дітей в сімейних осередках туберкульозної інфекції - більшість з яких заражаються туберкульозною інфекцією від дорослих, особливо протягом першого року. За характером контакту найчастіше це сімейний і близький родинний контакт (до 70,0-90,0 % усіх випадків). За даними проф. Білогорцевої О.І. 37,5 % дітей мали підтверджений тубконтакт із хворим на лікарсько-стійкий ТБ. У групі дітей із підтвердженим тубконтактом істотно переважали діти від 1 до 4 років – 18,8 % проти 6,7 % у групі з неідентифікованим контактом. Отримані результати свідчать про те, що найважливішим чинником ризику розвитку ТБ у дітей особливо раннього віку залишається сімейний тубконтакт, а також недостатня профілактика й пізнє виявлення ТБ у дітей, які мешкають в осередках. [2]. Тому обстеження контактів і розробка методології охоплення якомога більшої кількості контактних осіб медичним супроводом є потужними важелями стримування негативних епідемічних процесів і робить очевидною актуальність пошуку нових методів профілактики захворювання. Одним із раціональних рекомендованих профілактичних методів,

спрямованих на попередження інфікування та розвиток ТБ у дітей і підлітків, є якісна і правильно організована хіміопрофілактика (ХП) і профілактичне лікування (ПЛ ТБІ) в групах ризику [1, 2, 3].

Аналіз результатів вітчизняних і зарубіжних досліджень, присвячених науковому обґрунтуванню проведення ХП туберкульозу, показав суперечливість думок у відношенні обсягів заходів, кількості препаратів, які використовуються, термінів і тривалості її проведення [2-4]. Однак більшість авторів сходилися в думці, що дітям, що знаходяться в умовах туберкульозного контакту або в ранньому періоді туберкульозної інфекції, превентивна хіміотерапія є обов'язковою і повинна проводитися якісно з урахуванням всіх факторів ризику [2-5]. В останні роки ХП у контактних осіб, мало того, що вона на невисокому рівні ( $75,93 \pm 1,80$ ) %, але й ще обсяги її у ковідні роки зменшилися на 4,2 %, або з 78,3 % до 74,1 %.

У сучасних умовах необхідне глибше вивчення проблеми профілактичних заходів у вогнищах ТБ, обґрунтування диференційованого підходу до проведення протитуберкульозних заходів із виділенням групи дітей, які мають найбільший ризик розвитку тяжких, лікарсько-стійких форм захворювання.

**Мета роботи.** Вивчення ефективності персоніфікованих способів ХП у контактних дітей і підлітків із осередків туберкульозної інфекції різного ступеня епідеміологічної небезпеки.

**Матеріал та методи досліджень.** Під спостереженням знаходилося 230 дітей-підлітків з груп підвищеного ризику захворювання на ТБ у яких «віраж» туберкулінових проб, інтенсивна або гіперергічна реакція на туберкулін поєднувалася з сімейним контактом, супутніми захворюваннями (ГРЗ, ХНЗЛ).

Основним критерієм ефективності ХП туберкульозу є динаміка туберкулінових реакцій, аналіз якої проведено у 162 дітей із вогнищ ТБ із збереженою чутливістю збудника та 68 – за наявності лікарської стійкості мікобактерії туберкульозу (МБТ) на стандартному тлі схеми ХП.

З метою попередження запобігання негативним наслідкам застосування хіміотерапевтичних препаратів при проведенні традиційної ХП, а також скорочення її термінів нами проведено дослідження з вивчення впливу біопрепаратів (кофакторів метаболізму) на потенціювання дії антибактеріальних препаратів при проведенні ХП туберкульозу у дітей-підлітків. Основну групу склали 185 дітей-підлітків з груп підвищеного ризику захворювання на ТБ у яких «віраж» туберкулінових проб, інтенсивна або гіперергічна реакція на туберкулін поєднувалася з сімейним контактом, супутніми захворюваннями (ГРЗ, ХНЗЛ), які були розділені на 6 підгруп в залежності від вихідного стану організму і

приймали ізоніазид в поєднанні з патогенетичними середниками різноспрямованої дії. Протипоказами до застосування препаратів були гострі захворювання печінки будь якої етіології, гіперчутливість до компонентів препаратів, ВІЛ-інфікованість, цукровий діабет. Референтну групу склали 45 дітей у яких ХП проводилась лише ізоніазидом (з розрахунку 5 мг/кг маси тіла на добу протягом трьох місяців) відповідно до Наказу МОЗ України.

1 підгрупа – 30 дітей - проведено ХП з використанням в стандартній схемі препарату Вітарон (спеціально підібраний комплекс кофакторів метаболізму антиоксидантного захисту клітин) у яких при первинному обстеженні в крові було виявлено зміни в балансі показників пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, порушення в гепатобіліарній системі. Цей водорозчинний вітамінний комплекс складається з бета-каротину (20 мг 2 % водного розчину в 1 мл), вітамінів Е і С (по 8 мг). Застосовували доустно по 0,5 мл щоденно протягом 2 місяців [5].

2 підгрупа – 20 дітей - отримували стандартну ХП в поєднанні з Біполан-С (білково-вуглеводневий концентрат мідій з вираженою антиоксидантною активністю прямої дії) протягом двох місяців в найбільш загрозливій для виникнення захворювання - весняні та осінні місяці в дозах залежно від віку. В дошкільному віці добова доза Біполан-С становить 1 чайну ложку (5 г), а в шкільному та у підлітків - 1 десертну ложку (10 г) під час їди. Діючою основою Біполану-С є виділені з мідій та рапани біологічно активні речовини: гліколіпопротеїнові комплекси – білкові комплекси глікозамінгліканів і глікопротеїнів, уронові та сіалові кислоти, гексози, таурин, вітаміни (А, Е, U, 33, С, групи В, провітамін А), макро- та мікроелементи (магній, натрій, калій, кальцій, фосфор, цинк, хром, нікель, мідь, марганець, йод, залізо, селен та ін.), 22 амінокислоти ( в тому числі всі незамінні), поліненасичені жирні кислоти ( лінолева, ліноленова, арахідонова, докогесаєнова та ін.), крім цього, в складі Біполану-С є вільні амінокислоти, фосфоліпіди, ди- і моноцукри, олігопептиди, біоглікан. Завдяки такому складу Біполан-С справляє на організм тривалий лікувальний ефект. У цю підгрупу ввійшли пацієнти з частими загостреннями хронічного бронхіту, ГРЗ.

3 підгрупа – 20 - дітей з віражем туберкулінових проб (гіперергічною пробою) протягом 2 місяців одержували стандартну ХП в поєднанні з Лайфгардом (вітамінний комплекс скерований на підвищення загальної реактивності організму). Лайфгард діти застосовували перорально, один раз на день по 1 капсулі (400 мг) протягом 2 місяців. Препарат Лайфгард створений компанією "CHOICE" на основі пророщених зерен вівса, пшениці, кукурудзи (прозерів), комплексу трав (корінь ехінацеї, імбіру, плодів лимонника китайського), вітамінів (А, С, Е, групи В, РР, Н, D), макро- та мікроелементів, які посилюють

захисні функції організму, сприяють профілактиці бактеріальних і вірусних інфекцій, наділені антиоксидантною та протизапальною дією.

4 підгрупа – 35 дітей - які поряд з стандартною ХП отримували протягом 2 місяців «Спіруліну», яка отримана з синьо-зеленої водорості *Spirulina platensis* і вміщує збалансовану кількість незамінних амінокислот, рослинні жири з перевагою ненасичених жирних кислот, вітаміни А (у формі бета-каротину), В1, В2, В12, Е, інозит, мінерали, мікроелементи, природні біологічні пігменти (хлорофіл, фікоціанін та ін.) по 1,5 г двічі на день перед їдою. Склад препарату обумовлює його високі адаптогенні властивості, здатність до нормалізації обміну речовин, сприяє виведенню з організму токсинів та ін. Застосовано у дітей з недостатньою масою тіла, порушеннями окисно-відновних процесів [6].

5 підгрупа - 30 дітей – які приймали ізоніазид в поєднанні з адаптогеном рослинного походження Алое Вера-гель в розрахунку 1 столова ложка 2 рази щоденно за 30 хвилин до їди протягом 2 місяців. Алое Вера-гель містить понад 200 харчових додатків, в тому числі мінерали і незамінні амінокислоти, фолієву кислоту, комплекс вітамінів, що обґрунтовує різнонаправлений терапевтичний ефект. Призначали дітям в першу чергу з супутніми неспецифічними захворюваннями органів дихання, що супроводжувались порушеннями активності білків «гострої фази» запалення, недостатністю антиоксидантного потенціалу в крові [7].

6 підгрупа – 50 дітей – з віражем туберкулінових проб (гіперергічною пробою), мешканців техногенно забруднених територій, без проявів алергії на апіпрепарати, які протягом 2 місяців одержували стандартну ХП доповнену курсом апіпрепаратів: прийом per os 3 грамів квіткового пилку та 5 мл 15% масляного розчину прополісу щоденно, відповідно до розробленого способу застосування [8].

До, та після закінчення ХП були проведені туберкулінові проби, лабораторне дослідження периферичної крові, комплекс біохімічних досліджень який включав визначення в крові вмісту загального білка, його фракцій – альбуміну (А) і глобулінів (Г), активності аланін- і аспарагін амінотрансфераз (АлТ, АсТ), середньомолекулярних пептидів (СМП), білків “гострої фази” запалення: трансферину (Тф), церулоплазміну (Ср), гаптоглобіну (Нр.),  $\alpha$ -1-антитрипсину ( $\alpha$ -1-АТ), активності протеїназ (ПА), лізоциму (Лс), аденозиндезамінази (АДА), НАД- (лактатдегідрогеназа, малатдегідрогеназа) і ФАД-залежних (сукцинатдегідрогеназа) дегідрогеназ та їх ізоформ, показників рівня активації процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) в мембранах еритроцитів: дієнових кон’югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), які проводились за загально прийнятими методами. Контролем були показники 45 дітей з від’ємними туберкуліновими пробами з здорового оточення.

Цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Дослідження виконані з дотриманням положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину і рекомендацій Комітету з біоетики при Президії АМН України.

**Результати та їх обговорення.** Після курсу ХП зниження туберкулінової чутливості встановлено у 42,0 % дітей з осередку без лікарської стійкості (ЛС) збудника і лише у 18,0% дітей із осередку резистентного ТБ ( $p < 0,01$ ). Випадки наростання туберкулінової чутливості після ХП у лікарсько-резистентних осередках склали 25,5% проти 7,6% у вогнищах без ЛС МБТ ( $p < 0,01$ ). Питома вага гіперергічних туберкулінових реакцій достовірно знизилася лише у дітей із вогнищ без ЛС МБТ (з 6,5 % до 1,2%,  $p < 0,05$ ). Висока частота «віражу» (15,0 %), наростання туберкулінової чутливості, стійка гіперергічна реакція після ХП свідчить про низьку ефективність її стандартних режимів у дітей із осередку лікарсько-стійкого туберкульозу. Застосування альтернативної схеми з 2-х протитуберкульозних препаратів з урахуванням спектру лікарської чутливості збудника призвело до достовірного зниження туберкулінової чутливості у 92,0 % дітей із вогнища мультирезистентного ТБ.

Проведені клінічні спостереження виявили, що вже в перші два тижні прийому дітьми та підлітками стандартної ХП в поєднанні з засобами неспецифічної терапії (Спіруліни, Алое Вера-гель, Вітарону, Лайфгарду, Біполану-С, квіtkового пилку і прополісу) покращувався їх загальний стан, зникав інтоксикаційний синдром, покращувався апетит і сон. В подальшому на фоні прийому препаратів зауважено значну регресію клінічних симптомів. Позитивна динаміка клінічних симптомів супроводжувалась достовірним покращенням показників клінічного аналізу крові, при цьому зауважено достовірну різницю між окремими показниками у дітей основної і референтної груп. Моніторинг клініко-лабораторних показників в процесі ХП з застосуванням всіх застосованих середників не виявив побічних реакцій, що свідчить про добру переносимість дітьми патогенетичних середників. За період спостереження у жодній з підгруп не було виявлено випадків захворювання на локальні форми ТБ.

Проведення стандартної ХП разом з Вітароном мало більш виражений сприятливий вплив на динаміку показників реактантів «гострої фази» і зменшення інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів, зниження рівня ендогенної інтоксикації, ніж при застосуванні інших середників. Аналіз результатів динамічних досліджень білків «гострої фази» виявив достовірне зниження їх рівня не тільки в основній групі, але й в референтній - вже через півтори місяці. Показники цієї системи в значній мірі визначають адаптаційні можливості організму, стан фізіологічних систем неспецифічної резистентності, від яких залежить і розвиток інфекційного процесу, і результат ХП.

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив Вітарону, як комплексу кофакторів метаболізму антиоксидантного захисту клітин на організм інфікованих ТБ дітей і підлітків з порушеннями в гепатобіліарній системі, недостатністю ємності антиоксидантного потенціалу з вогнищ ТБ інфекції в період ХП. Це проявляється в більш повній і швидшій нормалізації обмінних процесів, в підвищенні реактивності організму, ліквідацією інтоксикаційних проявів та покращенням загального стану організму.

Зваживши на цю обставину, доцільно рекомендувати застосування Вітарону – водорозчинної форми бета-каротину (або іншої водорозчинної форми бета-каротину у відповідних до віку дозах) в профілактиці ТБ в стандартних режимах курсу ХП у інфікованих дітей з вогнищ ТБ інфекції, особливо у тих, у яких загострені співвідношення в системі ПОЛ-АОС.

У групі дітей, яким призначали поряд з ХП+Біполан-С до проведення ХП в крові виявлено достовірно вищі показники (в порівнянні з дітьми неінфікованими з здорового оточення) рівня загальних протеїназ ( $1,54 \pm 0,07$  мкмоль/л), вмісту гаптоглобіну ( $1,4 \pm 0,03$  г/л), аденозиндезамінази ( $15,29 \pm 0,53$  од.) і, відповідно, середньомолекулярних пептидів ( $0,255 \pm 0,001$  ум.од.). У 70% дітей цієї групи спостерігалось підвищення в мембранах еритроцитів на 15-20 % вмісту ТБК-продуктів. Спостерігалась певна незбалансованість в системі взаємовідносин між інтенсивністю вільнорадикальних процесів і ємністю антиоксидантного захисту (за показниками церулоплазміну, який у даної групи обстежених складав  $1,85 \pm 0,06$  мкмоль/л проти  $1,82 \pm 0,16$  мкмоль/л у неінфікованих дітей з здорового оточення,  $p > 0,05$ ). У 65% дітей підвищення вмісту СМП супроводжувалось підвищенням рівня проти групи здорових (неінфікованих) дітей активності АДА і МДА. Таке підвищення показників “гострофазних процесів“, мембраноз’язаних продуктів ПОЛ свідчить про напруженість метаболічного фону і необхідність багатопланової корекції різноспеціалізованих систем організму інфікованих МБТ дітей-підлітків.

Після 2-х місячної ХП виявлені порушення зазнали позитивних змін. Активність протеїназ достовірно знизилась і склала  $1,22 \pm 0,10$  мкмоль/л,  $p < 0,05$  і достовірно не відрізнялась від величин зафіксованих в сироватці крові здорових неінфікованих дітей ( $1,18 \pm 0,14$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ). Активність аденозиндезамінази також знизилась до величин норми, вміст середньомолекулярних пептидів відповідав цифрам зафіксованим у здорових дітей-підлітків ( $0,214 \pm 0,006$  ум. од.,  $p > 0,05$ ). Рівень гаптоглобіну, одного з найчутливіших реактантів «гострої фази», також достовірно знизився і коливався в межах довірчого інтервалу норми ( $1,7 \pm 0,03$  г/л до застосування ХП,  $1,3 \pm 0,02$  г/л – після,  $p < 0,05$ ). Дослідження проведені у інфікованих дітей через два місяці від початку застосування ізоніазиду виявили

дещо вищу інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів, ніж у підгрупі дітей, яким застосовували ХП+Біполан-С.

Порівняльний аналіз результатів проведених досліджень та наведені клініко – лабораторні дані свідчать про більш високу ефективність ХП туберкульозу у дітей та підлітків в ранньому періоді первинної ТБ інфекції (віраж туберкулінових проб) без локальних змін та у дітей та підлітків з наростанням чутливості до туберкуліну із вогнищ ТБ інфекції при використанні запропонованої методики – застосування ізоніазиду в поєднанні з Біполаном-С.

Перевага запропонованого способу полягає в тому, що його застосування скорочує термін прийому ізоніазиду до двох місяців, знижує чутливість шкіри до туберкуліну за результатами туберкулінової проби Манту з 2 ТО ППД-Л (у 78,0 % обстежених дітей), сприяє покращенню показників метаболічного статусу з наближенням показників до величин норми у 91,2 % обстежених, нормалізує біосинтетичну функцію печінки і посилює гемозберігаючі механізми обміну у 90,0 % обстежених. Все це посилює адаптаційні можливості організму, що в кінцевому рахунку підвищує ефективність і скорочує тривалість ХП.

Застосування Біполану-С і Лайфгарду в поєднанні з ізоніазидом сприяло інтенсифікації процесів аеробного гліколізу, нормалізації порушень окислювального гомеостазу у 90% випадків.

Лайфгард доцільно застосовувати у дітей-підлітків інфікованих МБТ з вираженими та гіперергічними реакціями на туберкулін або такими, що утримуються, з наростанням туберкулінової чутливості на 6 мм за рік та більше, з супутніми респіраторними захворюваннями, так як спектр коферментів метаболізму, які входять до його складу є необхідним компонентом терапії за умов прийому синтетичних лікарських засобів з токсичними властивостями. У цьому випадку цей препарат не лише поповнює енергетичні ресурси організму, але й виступає в ролі гепатопротектора. Завдяки вмісту вітамінів та мікроелементів відбувається індукція компенсаторно-адаптивних процесів, що гальмує процеси запалення.

Застосування Спіруліни в комплексі з ізоніазидом сприяло нормалізації показників глобуленемії, порушень в системній запальній відповіді. Через два місяці застосування в поєднанні з хіміопрепаратами в сироватці крові дітей і підлітків інфікованих МБТ туберкульозу, з вираженими явищами ендотоксикозу, обумовленими частими загостреннями захворювань респіраторного тракту і ЛОР-органів достовірно знизився пул середньо молекулярних пептидів. Все це відображає позитивний ефект дезінтоксикаційної і терапевтичної дії Спіруліни.



У крові дітей основної групи відзначено вірогідне зростання активності каталази, глутатіону, зниження вмісту церулоплазміну у 45 % дітей до величин норми. В той же час спостерігається зниження активності СОД (до  $0,30 \pm 0,02$  ум.од./мл). Це свідчить про наявність у Спіруліни антиоксидантної активності, а саме як прямого антиоксиданту зв'язаного із впливом на супероксид аніон радикалу. Це підтверджують і дослідження проведені у дітей контрольної групи, активність глутатіону у яких практично не змінювалась, а показники каталази тільки мали тенденцію до підвищення, в той час як активність СОД - на противагу показникам у 4 підгрупи дітей і підлітків - зростала ( $p < 0,05$ ).

Проведені дослідження і клінічні спостереження свідчать про багатоплановий позитивний вплив Спіруліни на організм дітей і підлітків з гіперергічною чутливістю до туберкуліну, з наростанням туберкулінової чутливості (на 6 мм за рік та більше) і які часто хворіють неспецифічною інфекційною патологією різних відділів респіраторного тракту і ЛОР-органів. Це проявляється в більш повній і швидшій нормалізації обмінних процесів, в підвищенні реактивності організму, ліквідацією інтоксикаційних проявів, та покращенням загального стану організму.

Аналізуючи динаміку досліджуваних показників у підгрупі дітей і підлітків, яким застосовували сік ALOE VERA зауважено досягнення повноцінної клініко-лабораторної ремісії: значно знизилась показники, що характеризують прояви ендотоксикозу – СМП, які у цієї групи дітей до початку ХП складала  $0,240 \pm 0,08$  ум.од. проти  $0,204 \pm 0,06$  ум.од. у здорових (неінфікованих), в той час, як у дітей контрольної групи рівень пулу СМП після проведення хіміопрофілактики достовірно не змінився і складав  $0,250 \pm 0,04$  ум. од. Рівень головного “сміттєзбиральника” організму – церулоплазміну – у дітей 5 підгрупи після профілактичних заходів коливався в межах довірчого інтервалу норми. Показники трансферину достовірно знизилась ( $6,5$  ум. од. проти  $8,0$  ум. од. до застосування препаратів). Рівні показників протеолітичної активності крові і  $\alpha_1$ -антитрипсину не виходили за діапазон довірчого інтервалу норми. Сприятливі зрушення, які спостерігались зі сторони показників системи “протеінази - інгібітори” так і, особливо, в процесах, що характеризують стан пігментного обміну, супроводжувались зменшенням напруженості в оксидантно-антиоксидантних процесах.

Застосування способу ХП туберкульозу у дітей і підлітків (8), який включає застосування протитуберкульозного препарату ізоніазиду в розрахунку  $10$  мг на  $1$  кг маси тіла  $1$  раз на день протягом двох місяців з одночасним призначенням апіпрепаратів (6 підгрупа) змінив співвідношення порушених біохімічних констант організму. Суттєві зміни спостерігаються зі сторони активності трансаміназ (АЛТ, АСТ), НАД- і ФАД-дегідрогеназ. Після проведеної ХП рівень активності АЛТ і АСТ в сироватці крові у дітей 6 підгрупи був

вдвічі нижчим, ніж у дітей і підлітків референтної групи. Сумарна протеолітична активність сироватки крові, початково підвищена у 32 % дітей до застосування ХП, по закінченні курсу з застосуванням апіпрепаратів знизилась до величин норми. Вміст гаптоглобіну знизився на 13%, кількість еритроцитів і концентрація гемоглобіну практично не змінилися. Це свідчить про досягнення збалансованості метаболічних процесів і зменшення тканинної гіпоксії, позитивного впливу апіпрепаратів на обмінні процеси в печінці інфікованих мікобактеріями ТБ дітей.

В системі ПОЛ – АОЗ спостерігалась позитивна тенденція у відновленні порушених взаємовідносин – знизився вміст пероксидів: ДК до  $15,5 \pm 1,12$  мкМоль/л; МДА – до  $5,8 \pm 0,50$  мкМоль/л; підвищились показники церулоплазміну –  $1,85 \pm 0,18$  мкМоль/л, каталази –  $53,5 \pm 2,18$  % у 95% обстежених, перекисна резистентність еритроцитів в середньому по групі склала  $6,4 \pm 1,2$ % проти  $10,4 \pm 1,7$ % до початку ХП.

Застосування апіпрепаратів мало виражений протизапальний ефект, який проявився зниженням активності глікопротеїдних комплексів «гострої фази» запалення, тенденцією до вирівнювання співвідношень в системі процесів пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантів.

Терапевтичний ефект апіпрепаратів при застосуванні ізоніазиду, вірогідно обумовлений їх високою антиоксидантною активністю, що сприяє усуненню дисфункції в реалізації механізмів неспецифічного захисту, нормалізації системи ПОЛ – АОЗ, зменшенні токсико-алергічних проявів ізоніазиду, що важливо при наявності підвищеної чутливості організму до ізоніазиду або супутньої патології з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

### **Висновки.**

1. Проведення традиційної ХП туберкульозу малоефективне у дітей з вогнищ лікарсько-стійкого ТБ, в асоціальній сім'ї та вогнищах, де хворий помер від ТБ, що є підставою для перегляду режимів та термінів профілактичного застосування хіміопрепаратів.

2. Хіміопротифілактика двома протитуберкульозними препаратами з урахуванням стійкості МБТ у джерела інфекції достовірно знизилася туберкулінову чутливість у 92,7 % дітей із осередку лікарсько-резистентного ТБ.

3. В умовах широкого поширення лікарсько-стійких штамів мікобактерій ТБ перспективним напрямком підвищення ефективності ХП є диференційоване застосування поряд з туберкулостатичними препаратами засобів патогенетичної терапії в залежності від вихідного стану організму, яке в значному проценті випадків нівелює негативні прояви від застосування хіміопрепаратів та наявності супутніх захворювань.

4. Представлені схеми практично не мають побічних ефектів, їм притаманна доступність та простота застосування, високий економічний ефект за рахунок зменшення прошарку дітей із високим ризиком захворювання на туберкульоз.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Туберкульоз в Україні : Аналітично-статистичний довідник. МОЗ України, ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України», Державний заклад «Центр медичної статистики МОЗ України»; уклад. О.Мацьков, К. Матюшкіна, Л. Прилепіна [та ін.]. Київ, 2020. 197 с.
2. Білогорцева О. І., Недоспасова О. П., Шехтер І. Є., Копосова І. В., Сіваченко О. Є., Хлибова В. А. Динаміка захворюваності на туберкульоз у дітей в Україні за віком. Зміни співвідношення чутливого та лікарсько-стійкого туберкульозу. *Infusion & Chemotherapy*. 2021. № 2.1. С. 4-4. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-2.1-01>
3. Мажак К., Борис В., Павленко О., Ткач О., Сенюк Н. Шляхи підвищення ефективності профілактики туберкульозу у дітей та підлітків з вогнищ туберкульозної інфекції в умовах епідемії. *Охорона здоров'я України*. 2007. №1(25). С. 122-123.
4. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Борис В.М., Костик О.П., Мажак К.Д., Голубченко Л.К. Спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у дітей та підлітків в вогнищах туберкульозної інфекції. Патент на корисну модель № 20406/15.01. 2007. № 5. С. 1- 6.
6. Горбань В., Борис В., Мажак К. Перспективи застосування спіруліни при туберкульозі легень у дітей і підлітків. *Інфекційні хвороби*. 2004. № 3. С. 48 -52.
7. Борис В., Костик О., Мажак К., Платонова І. та ін. Спосіб хіміопрофілактики туберкульозу у дітей та підлітків із застосуванням адаптогену рослинного походження алое вера-гель. Деклараційний патент на корисну модель А 61К39/04.2005;9:1-6.
8. Борис В., Костик О., Мажак К. Ефективність застосування апіпрепаратів в комплексному лікуванні та профілактиці туберкульозу у дітей. *Апітерапія: досягнення та перспективи розвитку*. Харків, 2006. С. 187-191.

### REFERENCES

1. Tuberkul'oz v Ukraini : Analitychno-statystychnyy dovidnyk. MOZ Ukrainy, DU «Tsentr hromads'koho zdorov"ya Ministerstva okhorony zdorov"ya Ukrainy», Derzhavnyy zaklad «Tsentr medychnoyi statystyky MOZ Ukrainy»; uklad. O.Mats'kov, K. Matyushkina, L. Prylepina [ta in.]. Kyiv, 2020. 197.
2. Bilohortseva OI, Nedospasova OP, Shekhter IYE, Koposova IV, Sivachenko OYE, Khlybova VA. Dynamika zakhvoryuvanosti na tuberkul'oz u ditey v Ukraini za vikom. Zminy

spivvidnoshennya chutlyvoho ta likars'ko-stiykoho tuberkul'ozu. Infusion & Chemotherapy 2021. Vol. 2.1. P. 4-4. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2021-2.1-01>

3. Mazhak K, Borys V, Pavlenko O, Tkach O, Senyuk N. Shlyakhy pidvyshchennya efektyvnosti profilaktyky tuberkul'ozu u ditey ta pidlitkiv z vohnyshch tuberkul'oznoyi infektsiyi v umovakh epidemiyi. Okhorona zdorov'ya Ukrayiny; 2007; (25):122-123.

4. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Borys VM, Kostyk OP, Mazhak KD, Holubchenko LK. Sposib khimioprofilaktyky tuberkul'ozu u ditey ta pidlitkiv v vohnyshchakh tuberkul'oznoyi infektsiyi. Patent na korysnu model' № 20406/15.01. 2007; 5:1- 6.

6. Horban' V, Borys V, Mazhak K. Perspektyvy zastosuvannya spiruliny pry tuberkul'ozi lehen' u ditey i pidlitkiv. Infektsiyni khvory. 2004;3: 48 -52.

7. Borys V, Kostyk O, Mazhak K, Platonova I. ta in. Sposib khimioprofilaktyky tuberkul'ozu u ditey ta pidlitkiv iz zastosuvannyam adaptohenu roslynnoho pokhodzhennya aloe vera-hel'. Deklaratsiynyy patent na korysnu model' A 61K39/04. 2005;9:1-6.

8. Borys V, Kostyk O, Mazhak K. Efektyvnist' zastosuvannya apipreparativ v kompleksnomu likuvanni ta profilaktytsi tuberkul'ozu u ditey. Apiterapiya: dosyahnennya ta perspektyvy rozvytku. Kharkiv, 2006. P. 187-191.

## PERSONALIZED APPROACHES TO CHEMOPROPHYLAXIS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN FROM FOCUSES OF TUBERCULOSIS INFECTION

Mazhak K., Tkach O., Genyk I., Holubchenko L.

*Abstract. The effectiveness of chemoprophylaxis of tuberculosis in 230 adolescent children from centers of tuberculosis infection of various degrees of epidemiological danger was studied. The high frequency of increasing tuberculin sensitivity, persistent hyperergic tuberculin reaction after a course of chemoprophylaxis in children from centers of drug-resistant tuberculosis indicates insufficient effectiveness of its standard regimens and the need to improve an individual approach to the prevention of tuberculosis in contact children, taking into account all risk factors. It has been proven that the differentiated use of pathogenetic therapy agents with different points of application, along with tuberculostatic drugs, depending on the initial state of the body, in a significant percentage of cases increases the effectiveness of chemoprophylaxis, eliminates negative manifestations from the use of chemotherapy drugs and the presence of concomitant diseases.*

**Key words:** tuberculosis, chemoprophylaxis, pathogenetic agents

\* Автори висловлюють вдячність науково-дослідній лабораторії «Гален» за благочинну акцію – надання препарату Біполан-С та ТОВ «CHOIS» за надання препарату Лайфгарт для дітей Винниківської спеціалізованої школи-інтернат у Львівській області.

Мажак Квітослава Деонізівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7776-8892>,

+380679311954, kwitoslaw@ukr.net

Ткач О.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-7338>

Геник І.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>

Голубченко Л.К.

Надійшла до редакції / Receiv: 24.03.2023