

УДК 616.24–002.5=085.2/.3:615.015:616–009.6

**Ю.О. Матвієнко, О.Р. Панасюкова**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

# Гіперчутливість до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень

**Ключові слова:** туберкульоз легень, гіперчутливість, протитуберкульозні препарати, лабораторні методи діагностики.

Туберкульоз залишається основною глобальною проблемою здоров'я, незважаючи на наявність високоефективного лікування протягом десятиліть. Згідно з оцінками ВООЗ, в 2015 р. на туберкульоз у світі захворіло 10,4 млн чоловік [1]. Хоча близько 85,0% випадків туберкульозу успішно лікувалися, пов'язані з лікуванням побічні ефекти, серед яких алергічні реакції, гепатотоксичність, шкірні реакції, шлунково-кишкові та неврологічні розлади, призводять до зниження ефективності терапії [2].

Основою лікування туберкульозу на даний час залишається тривала полікомпонентна хіміотерапія протитуберкульозними препаратами (ПТП). Однак після її завершення клінічне лікування констатують лише в 46,0% хворих з вперше виявленим туберкульозом. Однією з головних причин такої низької ефективності поряд з наростаючою стійкістю збудника до ПТП є погана переносимість лікування внаслідок високої частоти небажаних побічних реакцій (ПР) [3].

З'являючись у процесі комбінованої хіміотерапії, побічна дія ПТП істотно обмежує її можливості і знижує ефективність лікування хворих на туберкульоз легень за основними показниками – термінами припинення бактеріовиділення, частотою закриття каверн та тривалістю перебування хворих у стаціонарі [4, 5].

Збільшення кількості одночасно застосованих препаратів збільшує ризик виникнення їх побічної дії, у тому числі алергічних реакцій, і ця ситуація ускладнюється необхідністю тривалого (декілька місяців) прийому препаратів при туберкульозі легень. При прийомі одночасно більше 5 препаратів кількість

ПР збільшується до 50,0%, а частота розвитку побічних ефектів етіотропної терапії при туберкульозі може сягати 65,0% випадків [6]. Окрім цього, необхідність одночасного призначення 4–7 препаратів значно ускладнює клінічну діагностику причини ПР [7].

ПР на ПТП вирізняються різноманіттям клінічних проявів, різними механізмами патогенезу, що слугувало причиною створення численних класифікацій. На сьогодні основна класифікація ПР на лікарські засоби (ЛЗ), що застосовується більшістю фахівців у всьому світі, передбачає поділ їх за механізмом розвитку на 4 типи.

Тип А – передбачувані, які обумовлені фармакологічними властивостями і токсичністю ЛЗ або його метаболітів. Виявляються надмірним терапевтичним ефектом або посиленням його дії, залежать від дози ЛЗ.

Тип В – непередбачувані, найбільш часто обумовлені імунологічними, перш за все алергічними, ефектами ЛЗ. Ці реакції не залежать від дози. В основі патогенезу ПР лежить індивідуальна чутливість людини.

Тип С – виникають внаслідок тривалого застосування ЛЗ і є дозозалежними. Можливий розвиток толерантності, синдрому відміни, лікарської залежності, кумулятивних ефектів, ефектів пригнічення вироблення гормонів.

Тип D – відстрочені ефекти, які виникають через місяці або роки після лікування (тератогенні, мутагенні, канцерогенні). Діагностувати дані ПР дуже складно через тривалий проміжок часу, що відокремлює прийом ЛЗ і розвиток пухлин або хромосомних і геномних мутацій [8].

Залишається актуальною класифікація ПР на ПТП, яка була складена на підставі знань патогенезу

їх побічної дії. Відповідно до цієї класифікації, серед ПР на ПТП визначають реакції:

- токсичні (токсико-метаболічні, токсико-органні);
- алергічні:
  - негайного типу, пов'язані з утворенням анти-тіл (анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка);
  - уповільненого типу, що пов'язані з цитотоксичними лімфоцитами (ураження шкіри й слизових оболонок – синдром Лайєла, з ураженням внутрішніх органів і систем);
  - псевдоалергічні;
- токсико-алергічні реакції, які частіше набувають затяжного перебігу і складно піддаються коригуючій терапії [9].

Частота ПР на хіміотерапію туберкульозу коливається в широких межах – від 16,9 до 97,0%. При лікуванні ПТП резервного ряду небажані ПР виявляють у 72,8% обстежених пацієнтів. Загалом частота виявлення супутніх захворювань у пацієнтів з небажаними ПР на ПТП коливається від 34,3 до 97,0% [10]. В ході інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії небажані ПР виявляють у 95,2% хворих, тяжкі реакції – від 33,5 [11] до 48,7% [12] хворих, отже корекція схеми терапії знадобилася в 72,7% випадків. Факторами ризику служили індекс маси тіла (ІМТ) < 22 кг/м<sup>2</sup> і алергія в анамнезі. ПР 3–4-го ступеня тяжкості за критеріями токсичності відзначаються у 37,0% хворих, факторами ризику служили жіноча стать, алергія в анамнезі, дефіцит маси тіла і велика порожнина розпаду [11]. У спектрі ПР лідирують гепатотоксичні (59,3%), алергічні (53,6%), гастроінтестинальні (35,6%), а також гіперурикемія (61,6%) [12].

Найчастішою причиною лікарсько-індукованого ураження печінки (ЛІУП) у всьому світі вважається прийом ПТП, що розвивається за типом ідіосинкразії. Саме ЛІУП служить причиною переривання хіміотерапії у 11,0–28,0% пацієнтів, які отримували комбінацію ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду, що призводить до подовження інтенсивної фази лікування і асоціюється з високим ризиком невдачі лікування та внаслідок цього – підвищенням летальності [13]. Факторами ризику ЛІУП у вперше виявлених хворих на туберкульоз є жіноча стать, дефіцит харчування та лікарська алергія в анамнезі [14].

Показник гепатотоксичності, яка спричинена ПТП, може варіювати від безсимптомного підвищення рівня ензимів печінки до тяжкої печінкової недостатності [15]. Патогенез, що лежить в основі гепатотоксичності, не до кінця з'ясований. Є дані про імунопатогенетичний механізм гепатотоксичності. В одному з досліджень було встановлено, що в пацієнтів, які отримували ізоніазид внаслідок позитивного шкірного тесту на туберкульоз з незначним збільшенням рівня АЛТ, спостерігалось збільшення вмісту Th17-клітин, а також Т-клітин, що продукують інтерлейкін-10 (ІЛ-10), що передбачає стимуляцію адаптивної імунної відповіді (Th-17 вважають клітинами

запалення, і вони можуть бути ефекторними при ураженні печінки, а ІЛ-10 – це протизапальний цитокін, який гальмує дію Th-17 і запобігає більш серйозному пошкодженню печінки). Ці зміни не спостерігали в пацієнтів, у яких не було підвищення АЛТ.

Ці дані показали зміну профілю Т-клітини у пацієнтів з легким інфарктуванням печінки, індукованим ізоніазидом; проте важко визначити, чи були ці зміни причиною або результатом ураження печінки. Тим не менш, отримані дані свідчать про те, що ураження печінки, спричинені ізоніазидом, є імуноопосередкованими, що призводить до порушення імунологічної толерантності [16]. Участь адаптивної імунної системи в патогенезі гепатотоксичності підтверджує і виявлення ізоніазидспецифічних CD4+-Т-клітинних клонів у пацієнтів з пошкодженням печінки та шкіри [17] та встановлення зворотнього кореляційного зв'язку між туберкульозом та atopічними захворюваннями [18].

На тлі поліалергії у хворих на туберкульоз може виникати лікарське ураження нирок, яке може мати різні прояви: від мікрогематурії, малої еозинофілії і шкірно-алергічного синдрому до значного розладу азотовидільної, фільтраційної, реабсорбційної функцій нирок, що призводить до розвитку гострої, а в низці випадків – хронічної ниркової недостатності. «Винуватцем» розвитку нефропатії в більшості хворих виступає рифампіцин, в поодиноких випадках – стрептоміцин [19].

Більшість імуноопосередкованих небажаних реакцій на ЛЗ мають шкірні прояви і в багатьох хворих супроводжуються системними порушеннями. Тяжкі побічні реакції на ЛЗ є потенційно небезпечними для життя, вони становлять підгрупу з різними клінічними фенотипами. Основною для цих тяжких побічних реакцій є Т-клітинно-опосередкована імунопатологія, але механізми взаємодії ефекторних клітин та цитокінів, які опосередковують клінічні фенотипи, все ще не визначені [20].

Виявлені типові зміни стану імунної системи, які спостерігають при алергічних захворюваннях, характерні і для хворих на туберкульоз із проявами медикаментозної гіперчутливості. Це зміни кількості Т-хелперів (фенотип CD3+CD4+); підвищення рівнів IgG, IgM, загального IgE; підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів, особливо малих розмірів; підвищення рівнів активованих Т-лімфоцитів (HLA-DR+, CD25+); зниження абсолютного та відносного рівня цитотоксичних Т-клітин (фенотип CD3+CD8+); зміни рівня цитокінів – підвищення концентрації ІЛ-4 і ІЛ-5, зниження вмісту інтерферону- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ); зниження фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів; підвищення рівня еозинофільного катіонного протеїну (ЕСР) – маркера активації еозинофілів, визначення якого є ефективною оцінкою ступеня еозинофільного запалення [21].

ПТП можуть провокувати розвиток усіх 4 типів алергічних реакцій гіперчутливості, але частіше за всього на хіміотерапію відзначається змішаний варіант алергії [6]. Серед них класичні алергічні реакції (1-го типу)

реєструють при лікуванні лише в 5,0–20,0% хворих на туберкульоз [9, 22, 23].

Побічна дія ПТП часто виникає і в процесі лікування хворих на туберкульоз легень із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), оскільки реєструється у (58,3 ± 2,9)% з них. Особливе місце серед побічної дії ПТП посідає медикаментозна алергія (МА), яка відмічається у (21,5 ± 2,1)% осіб даної категорії. У структурі МА у таких осіб переважають легкий (свербіння шкіри, гостра кропив'янка, ізольована еозинофілія) та середній (гостра кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, багатоформна еритема, лихоманка, полі- та моноартрит, тосико-алергічний міокардит) ступені алергічних реакцій, які розвиваються у 69,0 та 26,8% випадків відповідно. Найбільшу питому вагу серед причинно-значущих алергенів у розвитку МА у пацієнтів з туберкульозом легень і ХОЗЛ мають ізоніазид (28,3%), піразинамід (23,9%) і стрептоміцин (22,5%), рідше МА спричинюють рифампіцин (9,9%), канаміцин (9,9%), етамбутол (8,5%), офлоксацин (8,5%) та моксіфлоксацин (4,2% випадків) [5].

Адекватна своєчасна діагностика причини алергічної реакції може допомогти усунути її, а в разі крайньої потреби в призначенні даного препарату іноді можливо проведення швидкої пероральної десенсибілізації, що дасть змогу продовжувати його прийом [4].

Як у світі, так і в Україні найчастіше ПР виникають при застосуванні ПТП І ряду, що може бути пов'язане з широким використанням цих препаратів при лікуванні туберкульозу. В Україні частота ПР при медичному застосуванні ПТП становить 2,5% від усіх випадків ПР. За даними Державного фармакологічного центру МОЗ України та Центру моніторингу побічних реакцій лікарських засобів при ВООЗ, серед ПТП за частотою виникнення ПР у світі домінують препарати: піразинамід – 9,8–33,1%; рифампіцин – 24,9–27,0%; ізоніазид – 13,5–29,0%; капреоміцин – 17,0%; протіонамід – 6,5%, етамбутол – 5,8–10,0%; етіонамід – 2,6%; аміносаліцилова кислота – 2,2%, рифабутин – 2,1% [1, 24].

Більшість ПТП І ряду забезпечують бактерицидну дію щодо мікобактерій туберкульозу, тому виключення цих препаратів або одного з них з режиму хіміотерапії через ПР – це велика втрата для ефективного лікування [24, 25].

Різноманітні реакції гіперчутливості до ЛЗ (анафілаксія, ангіоневротичний набряк, легеневі інфільтрати, шкірні реакції та ін.) можуть зустрічатись після використання основних ПТП, у тому числі ізоніазиду, етамбутолу, піразинамиду і рифампіцину [4]. Випадки рифампіцин-індукованих не-IgE-опосередкованих імунних реакцій можуть призводити до тромбцитопенії, гемолітичної анемії, ниркової недостатності [26], а іноді в пацієнтів може розвинути гіперчутливість до кількох ПТП (наприклад, стрептоміцину, рифампіцину й етамбутолу). У метааналізі, проведеному щодо протитуберкульозної дії клофаміцину [26], зазначено, що при прийомі цього препарату частіше

виникають алергічні реакції у вигляді дерматиту. При лікуванні аміноглікозидами і ПАСК вміст еозинофілів у крові може сягати 20,0–30,0%, що нерідко є першим симптомом алергічних ПР [9].

Аналіз за даними наукової літератури окремо кожного ПТП І лінії виявив наступні небажані шкірні реакції при застосуванні: **ізоніазиду** – можливий розвиток алергічних реакцій (еозинофілія, свербіж шкіри, дерматит, лихоманка тощо) [27], акне, еритеми, фотосенсибілізації, пелагри [28], ексфолиативного дерматиту [29], анафілаксії [30]; **рифампіцину** – можливий розвиток гіперчутливості негайного типу (кропив'янка, ангіоедема, анафілактичний шок) [27, 28], ексфолиативного дерматиту [29], лейкоцитокластичного васкуліту [31]; **піразинамиду** – можливий розвиток алергічних реакцій (дерматит, еозинофілія, лихоманка [27, 32], шкірний висип [30], еритема, гіперчутливість [28], анафілаксія [33, 34], фототоксичність [35], ексфолиативний дерматит [29], васкуліт [31]); **етамбутолу** – реакції гіперчутливості (шкірний висип, свербіж, лихоманка, васкуліт; у поодиноких випадках – синдроми Стівенса–Джонсона, Лайелла, анафілактичний шок) [27, 28], також можливий розвиток ексфолиативного дерматиту [29, 36], екзематозного висипу [37]; **стрептоміцину** – можливий розвиток алергічних ПР у вигляді висипу на шкірі (у тому числі кропив'янки), гіперемії, свербіж, ексфолиативного дерматиту, набряку Квінке, анафілактичного шоку (в окремих випадках) [27].

Механізми розвитку висипу на шкірі, індукованого прийомом ліків, у багатьох випадках залишаються невідомими: в одних випадках висип є результатом гіперчутливості, обумовленої імунними механізмами, в інших – основну роль грають неімунні механізми (передозування, фотосенсибілізація, метаболічні зміни) [38–41].

Взагалі, реакції гіперчутливості до ЛЗ у фахівців викликають велике занепокоєння у зв'язку зі складною їх діагностикою як на амбулаторному, так і на стаціонарному етапі лікування. Тести *in vivo* можуть бути трудомісткими, дорогими та потенційно ризикованими, особливо при використанні провокаційних досліджень. На даний час є декілька доступних методів *in vitro*, які можна розділити на дві основні групи: ті, які допомагають характеризувати активну фазу реакції, та ті, які допомагають ідентифікувати винуватця. Корисність цих методів *in vitro* залежить від задіяних механізмів, тобто вони не можуть бути використані для оцінки всіх видів гіперчутливості до ЛЗ. Крім того, їхня ефективність не була визначена консенсусною угодою між експертами у цій галузі [42].

В імунологічній класифікації реакцій гіперчутливості до ЛЗ виділено 2 основні групи реакцій: антитіло-опосередковані реакції та Т-клітинно-опосередковані реакції уповільненого типу. Останніми роками була сформульована ще р-і-концепція, в основу якої покладені властивості деяких препаратів до зворотного нековалентного зв'язування з основними імунними рецепторами, що беруть участь у презентації та розпізнаванні антигенів молекулами головного

комплексу гітосумісності (ГКГС) та Т-клітинного рецептора [43]. Продовжують інтенсивно вивчатись основні імунологічні механізми виникнення МА до різних ЛЗ [44].

У світі немає ніякого тесту, що був би золотим стандартом для діагностики ізоніазид-, етамбутол- і піразинамід-індукованих алергічних реакцій (взагалі для ПТП I ряду). Оральний провокаційний тест пов'язаний з можливістю виникнення серйозних реакцій, а шкірні тести, як правило, негативні та малоінформативні [45].

Більшість тестів, які використовують для діагностики причини алергічної реакції при лікуванні хворих на туберкульоз, є клінічними, які пов'язані з проведенням діагностичних заходів з безпосереднього участю хворого. Найчастіше для визначення причинного засобу, який сприяв розвитку алергії, в клініці застосовують методику відновлення терапії, яка полягає у відміні всіх препаратів, призначенні не більше 2 препаратів, котрі раніше не приймались хворим, і поступовому додаванні інших препаратів, починаючи з того, який найменшою мірою міг бути причиною розвитку ПР [46]. Але це значно ускладнює процес протитуберкульозної терапії, знижує її ефективність та призводить до формування лікарської стійкості до препаратів.

У світі є невеликий позитивний досвід застосування патч-тестів для виявлення сенсibiliзації до препаратів II ряду у хворих на туберкульоз, який полягає у нанесенні можливого алергену на шкіру в стандартизованих концентраціях на пов'язці (стрічці) з речовиною-носієм [47]. Але ці тести потребують використання стандартизованих засобів діагностики та додаткового вивчення.

За кордоном обговорюється також концепція уніфікованого внутрішньошкірного тестування для виявлення сенсibiliзації до широко використовуваних протитуберкульозних антибіотиків із застосуванням лазерної доплерівської флоуметрії [48]. Такий підхід має допомогти звести до мінімуму індивідуальні відмінності в реакційній здатності пацієнтів, але він доведений лише для рифампіцину та потребує додаткового обладнання. Найкращим клінічним методом, незважаючи на ризики виникнення тяжких реакцій, для діагностування алергічних реакцій на ПТП на сьогодні визнаний клінічний провокаційний тест [49]. Але для тестів *in vivo* є багато протипоказань і їх не завжди можна застосувати.

Загалом, проблема лабораторної діагностики причини алергічних реакцій при лікуванні хворих на туберкульоз є надзвичай актуальною, оскільки її застосування не пов'язане з погіршенням стану хворого та виникненням ПР. Традиційні принципи лабораторної діагностики лікарських ускладнень протитуберкульозної терапії передбачають дослідження показників крові (еритроцитів, тромбоцитів, ШОЕ), функціонального стану печінки (амінотрансферази, лактатдегідрогенази, зокрема ЛДГ-5, лужної фосфатази, гаммаглутаміл-транспептидази, монофосфатальдолази,

білірубину, холестерину в сироватці крові; уробіліну та жовчних пігментів у сечі), а також калію, кальцію і магнію в плазмі крові [9]. Досліджуються також функціональний стан нирок (білок, еритроцити, циліндри в сечі, залишковий азот у крові). Ці тести є неспецифічними та дають змогу лікарю в основному диференціювати токсичну реакцію на ПТП.

Немає досить чітких повідомлень про наявність ефективних лабораторних методів діагностики гіперчутливості до ПТП. Є повідомлення про позитивну реакцію сироваткового специфічного IgE на макроліди (препарати II ряду) в поодиноких випадках [50], водночас тести базофільної активації і трансформації лімфоцитів частіше є негативними [51]. При дослідженні хінолонів, навпаки, частіше можуть застосовуватись радіоімунний та базофільний тести, а патч-тест часто є непослідовним і суперечливим. Є дані щодо більш низької чутливості тесту трансформації лімфоцитів у порівнянні з провокаційним тестом на ПТП ізоніазид, рифампіцин, етамбутол і піразинамід [52].

Більшість сучасних молекулярних методів діагностики МА стосуються визначення специфічних IgE до пеницилінів, бета-лактамних антибіотиків та інших ліків, які рідко застосовують при лікуванні хворих на туберкульоз [53, 54]. Загалом, серед сучасних методів діагностики *in vitro* МА у великих центрах найбільш розвинутих країн Заходу використовують комерційні тести з визначення специфічних IgE до медикаментів, клітинні алерген-стимуляційні тести, цитотоксичні тести, реакцію трансформації лімфоцитів, тест активації базофілів, тест вивільнення гістаміну, але кількість досліджуваних алергенів в них обмежена, а тестування ПТП не передбачено [55–59].

У зв'язку з епідемією туберкульозу в Україні, яка була проголошена ВООЗ в 1995 р., і збільшенням майже втричі захворюваності (до 70,5 хворих на 100 тис. населення) та смертності від нього перед фтизіатрами України постало багато нових проблем, в тому числі поширення захворюваності на хіміорезистентний туберкульоз, збільшення кількості компонентів для лікування цього захворювання, а також, відповідно, більш часте виникнення ПР та боротьба з ними [60].

МА взагалі на будь-які ліки може розвиватися за будь-яким з 4–5 типів імунологічних реакцій (за оновленою класифікацією P. Gell, R. Coombs, 1963) [44], що пояснює її різноманітні клінічні прояви [61, 62]. Негайний тип гіперчутливості (I тип), або класичні алергічні реакції на медикаменти, виявляють у 37,0% пацієнтів з МА, ураження імунними комплексами (III тип) – у 3,0%, гіперчутливість сповільненого типу (IV тип) – у 60,0%, тоді як прояви за цитотоксичним (II тип) варіантом реакцій реєструють досить рідко. Найчастіше у хворих спостерігають поєднання кількох типів реакцій гіперчутливості на причинний медикамент, один з яких домінує. Нерідко ПР на ЛЗ мають токсико-алергічний характер [62].

Незалежно від хімічної природи ПТП ПР алергічного походження (I типу) є однотипними і рідко виникають протягом 1-го тижня прийому препаратів,

завичай – через 2–4 тиж, що свідчить про наявність періоду сенсibiliзації [63]. Дуже рідко алергічні реакції можуть розвиватись одночасно до всіх препаратів стандартної схеми лікування [64].

За даними Ю.І. Фещенко зі співавт. [65], в Україні за період 1996–2007 рр. серед загальної кількості ПР, що виникли при медичному застосуванні ПТП, 46,4% реакцій були алергічного генезу. Серед них, за даними Державного фармакологічного центру МОЗ України, проявлялися змінами шкіри та її похідних 70,6% реакцій, іншими алергічними реакціями – 24,4%, лихоманкою, гіпертермічним синдромом – 5,6%, набряком Квінке – 0,2%, анафілактичним шоком – 0,12%, анафілактичною реакцією – 0,04% [64, 65]. Слід підкреслити, що алергологічний анамнез був обтяжений лише в 5,8% пацієнтів.

За даними М.М. Кужко і співавт. [66], алергічні ускладнення виявлені у 25,3% хворих на туберкульоз легень, їх питома вага від усіх ускладнень становить 36,8%. Якщо до суто алергічних реакцій додати ускладнення токсико-алергічного характеру, у підсумку частота алергічних ускладнень становить 38,1%, а питома вага серед усіх ускладнень – 55,4%.

В порівнянні з минулими десятиріччями структура препаратів, що призводять до МА у хворих на туберкульоз, дещо змінилася: провідними зараз є ізоніазид (27,17%), піразинамід (27%), стрептоміцин (24%). Значно рідше МА спричиняють етамбутол (11%), рифампіцин (10%), канаміцин (9%), офлоксацин (8%) [67]. Однак, з огляду на специфіку лікування туберкульозу, визначити, який саме з ПТП спричинив виникнення ПР, досить складно.

В умовах протитуберкульозних закладів найбільш поширеним методом діагностики МА до недавнього часу в Україні були шкірні проби з виготовленими *extempore* розчинами ЛЗ [68, 69]. Однак, відповідно до останнього Наказу № 916 від 30.12.2015 р. МОЗ України «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію» [70] та сучасних даних, шкірні проби з медикаментами ні в якому разі не повинні використовуватись для скринінгу МА, оскільки найчастіше одержаний результат буде не адекватним реальній ситуації. Відзначимо, що можливості лабораторних методів діагностики гіперчутливості до ПТП у Наказі № 916 окремо не зазначені.

В Україні, як і в інших країнах, немає уніфікованих і стандартизованих лабораторних методів діагностики гіперчутливості до ПТП. У 70–80 роках минулого століття було розроблено досить багато методик з визначення медикаментозної гіперчутливості до ПТП, зокрема до ПАСК і тубазиду [71]. До них відносять інгібіцію міграції лейкоцитів, реакцію бласттрансформації лейкоцитів, реакцію мікропреципітації за Хойганом, реакцію пасивної аглютинації еритроцитів, тест Шеллі, реакцію дегрануляції базофілів та показник пошкодження нейтрофілів, інформативність яких була досить високою (до 85,0%). Вони мають низку недоліків і дуже трудомісткі, потребують наявності спеціалізованих лабораторій та кваліфікованого

персоналу, що завжди гальмувало їх широке використання.

Для дослідження алергічної реакції на медикаменти (у тому числі ПТП) можуть використовуватись низка сучасних тестів *in vitro*, зокрема: тест клітинної стимуляції алергеном (CAST – Cellular Allergen Stimulation Test) для вимірювання секреції лейкотрієнів після стимуляції лейкоцитів периферійної крові алергеном, тести вивільнення гістаміну базофілами і тест активації базофілів під впливом алергену, визначення специфічних IgE в сироватці крові хворих, тест на підвищення рівня сироваткової триптази (неспецифічний), тести бласттрансформації лімфоцитів та цитотоксичності лімфоцитів під впливом алергену, тест активації лімфоцитів та визначення активаційних маркерів, таких як CD69, CD25, CD71 та HLA-DR, концентрацій деяких цитокінів – IL-2, -4, -5, -13, INF- $\gamma$  [72], метод імунотермістиметрії та реакція інгібіції міграції лейкоцитів у капілярах з медикаментозними препаратами [73]. Незважаючи на те що CAST є комерційно доступним (і в Україні також), він є недостатньо доказово вивчений, для того щоб рекомендувати його як стандарт дослідження без урахування результатів інших досліджень.

Серед тестів активації базофілів використовується флуоресцентний клітинний сортувальний аналіз (FACS – Fluorescence Activated Cell Sorting) із застосуванням як маркерів активації базофілів CD63 та CD203c. Цей метод застосовується для визначення деяких видів алергічних реакцій на препарати, але на сьогодні немає доказів його переваги у порівнянні зі шкірними пробами [74]. Він корелює з тестом вивільнення гістаміну базофілами, але є більш точним маркером анафілактичної дегрануляції базофілів після алерген-специфічної активації, оскільки віддзеркалює процес саме екзоцитозу [75].

Визначення рівнів специфічних IgE в сироватці крові хворих є доступним лише щодо обмеженого числа лікарських засобів [76, 77]. При всій сучасності і перспективності цих досліджень слід визнати їх недостатню доказову базу щодо достовірної діагностики МА та відсутність тестів специфічних IgE до багатьох ліків, у тому числі ПТП.

Тест на підвищення рівня сироваткової триптази має неоціненне значення і свідчить про розвиток алергічної реакції I типу, але не дає змогу визначити конкретні причини, оскільки підвищується при активації опасистих клітин як при анафілактичних, так і анафілактоїдних реакціях [71].

Тести визначення бласттрансформації лімфоцитів і цитотоксичності лімфоцитів під впливом алергену є нестандартизованими, тим не менш, через нестачу методів тестування *in vitro* в Клінічній настанові Наказу № 916 від 30.12.2015 р. МОЗ України рекомендовано використовувати ці тести у великих медичних центрах, щоб забезпечити всебічну оцінку і стандартизацію МА [77].

Враховуючи обмежене коло препаратів для лікування туберкульозу та специфічний режим призначення поліхіміотерапії, своєчасна діагностика та лікування несприятливих шкірних реакцій залишаються актуальною





## ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ю.А. Матвиенко, О.Р. Панасюкова

## Резюме

**Целью** нашей работы было освещение актуальной проблемы практической фтизиатрии во всем мире – проявления гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам у больных туберкулезом легких, их классификации, происхождения, способов диагностики и лечения.

В статье приведен литературный обзор современного взгляда на проблему, возможные пути ее решения, некоторые современные лабораторные методы исследования гиперчувствительности к медикаментозным препаратам.

На сегодняшний день основная классификация побочных реакций на лекарственные средства, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение их по механизму развития на 4 типа. Частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах – от 16,9 до 97,0%. При лечении противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС) резервного ряда нежелательные побочные реакции проявляются у 72,8% обследованных пациентов. В спектре побочных реакций лидируют гепатотоксичные (59,3%), аллергические (53,6%), гастроинтестинальные (35,6%), гиперурикемия (61,6%). Большинство иммуно-опосредованных нежелательных реакций на лекарственные средства имеют кожные проявления и у многих больных сопровождаются системными нарушениями. ПТЛС могут провоцировать развитие всех 4 типов аллергических реакций гиперчувствительности, но чаще всего на химиотерапию отмечается смешанный вариант аллергии.

Учитывая ограниченный круг препаратов для лечения туберкулеза и специфический режим назначения полихимиотерапии, своевременная диагностика и лечение неблагоприятных аллергических реакций остаются нерешенными. Именно их коррекция, особенно на ранних этапах, с применением различных патогенетических средств позволит предупредить и ликвидировать побочные действия ПТЛС и тем самым обеспечить оптимальный режим лечения основного заболевания.

Большинство тестов, используемых для диагностики причины аллергической реакции при лечении больных туберкулезом, являются клиническими, которые связаны с проведением диагностических мероприятий с непосредственным участием больного, что связано с рисками для его здоровья.

Среди современных *in vitro* методов диагностики лекарственной аллергии в крупных центрах наиболее развитых стран Запада используются коммерческие тесты по определению специфических IgE к медикаментам, клеточные аллерген-стимулирующие тесты, цитотоксические тесты, реакция трансформации лимфоцитов, тест активации базофилов, тест высвобождения гистамина, но количество исследуемых аллергенов в них ограничена, а тестирование ПТЛС не предусмотрено. В Украине, как и в других странах, нет унифицированных и стандартизованных лабораторных методов диагностики гиперчувствительности к ПТЛС.

Исходя из собранного материала, своевременная диагностика, причины аллергической реакции, стандартизация лабораторных методов диагностики гиперчувствительности, поиск способов улучшения химиотерапии туберкулеза, проявления неблагоприятных кожных реакций и системных изменений при лечении этого недуга остаются актуальной проблемой практической медицины.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, гиперчувствительность, противотуберкулезные препараты, лабораторные методы диагностики.

*Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2018, № 2*

*Ю. А. Матвиенко, канд. биол. наук*

*«Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины»*

*ул. Амосова, 10, г. Киев, Украина, 03038*

*тел.: +38 (044) 275-42-22; e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua*

## HYPERSENSITIVITY TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Y. A. Matvienko, O. R. Panasiukova

## Abstract

**The objective** of our work was to highlight the actual problem of practical phthysiology around the world - the manifestations of hypersensitivity to anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis, their classification, origin, methods of diagnosis and treatment.

The article gives a literary review of the modern view of the problem, possible ways of its solution, some modern laboratory methods of study of hypersensitivity to drugs.

To date, the main classification of adverse reactions to drugs used by most professionals around the world, involves the division of their mechanism of development into 4 types. The frequency of adverse reactions to tuberculosis chemotherapy varies widely from 16.9% to 97.0%. In the treatment of TB medicines of the reserve series undesirable side-effects are found in 72.8% of the examined patients. In the spectrum of adverse reactions are hepatotoxic (59.3%), allergic (53.6%), gastrointestinal (35.6%), hyperurinemias (61.6%). Most immune-mediated undesirable reactions to drugs have skin reactions and many patients are accompanied by systemic disorders. Anti-TB drugs can provoke the development of all four types of allergic hypersensitivity reactions, but most often on chemotherapy there is a mixed variant of allergy.

Taking into account the limited number of drugs for treatment of tuberculosis and the specific mode of the appointment of polychemotherapy, timely diagnosis and treatment of adverse allergic reactions remain unresolved. It is their correction, especially in the early stages, with the use of different pathogenetic means, to prevent and eliminate side effects of anti-TB drugs and thereby provide an optimal treatment for the underlying disease.

Most of the tests used to diagnose the causes of an allergic reaction in the treatment of patients with tuberculosis are clinical, which are associated with diagnostic measures with the direct involvement of the patient, which is associated with risks to his health.

Among the modern *in vitro* methods for diagnosis of medical allergy in large centers of the most developed countries of the West, commercial tests are used to determine specific IgE to medications, cellular allergen stimulation tests, cytotoxic tests, lymphocyte transformation reaction, basophil activation test, histamine release test - but the number of subjects studied allergens in them are limited, and anti-TB drugs are not foreseen. In Ukraine, as in other countries, there are no standardized and standardized laboratory methods for diagnosis of hypersensitivity to anti-TB drugs.

Proceeding from the collected material, timely diagnosis of the causes of allergic reaction, standardization of laboratory methods for diagnosis of hypersensitivity, the search for ways to improve chemotherapy of tuberculosis, manifestations of adverse skin reactions and systemic changes in the treatment of this ailment remain an actual problem of practical medicine.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, hypersensitivity, anti-tuberculosis drugs, laboratory diagnostic methods.

*Theoretical and practical J. «Asthma and allergy», 2018, 2*

*Y.A. Matvienko, PhD*

*SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of NAMS of Ukraine»*

*10, N. Amosova str., Kyiv, Ukraine, 03038*

*tel.: +38 (044) 275-42-22; e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua*