

УДК: 616.24-002.5-085:615.015-02:616-009.6: 611-018.51-07

# ВИКОРИСТАННЯ МЕТОДУ СЕДИМЕНТАЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Ю. О. Матвієнко<sup>1</sup>, О. М. Рекалова<sup>1</sup>, Т. В. Тлустова<sup>1</sup>, А. О. Зінченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України»;

<sup>2</sup> Інститут прикладного системного аналізу НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського»

**Резюме.** Метою нашого дослідження було вивчення ефективності діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних лікарських засобів шляхом використання методу седиментації еритроцитів у хворих на туберкульоз легень. **Матеріали і методи.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 39 хворих на вперше встановлений туберкульоз (ТБ) легень, середній вік ( $28,5 \pm 1,9$ ) років. В залежності від наявності клінічних проявів гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів (ПТП) хворі на ТБ були поділені на 2 групи. В першу групу увійшли 15 пацієнтів віком ( $27,9 \pm 2,5$ ) років із наявністю клінічних проявів гіперчутливості до ПТП, в другу групу — 24 пацієнти віком ( $29,1 \pm 1,4$ ) років без клінічних ознак гіперчутливості. Контрольну групу склали 18 волонтерів без ознак соматичної, інфекційної та алергічної патології (донорів крові) віком ( $32,5 \pm 2,2$ ) років. Для специфічної лабораторної діагностики підвищеної чутливості хворих до ПТП використовували оцінку реакції седиментації еритроцитів (PCE) з використанням венозної крові хворого, змішаної з 3,8 % розчином цитрату натрію, з додаванням ПТП першого ряду — рифампіцину, ізоніазиду та етамбутолу в кінцевій концентрації 1,0 мг/мл. **Результати.** Отримані результати проведених досліджень свідчили про прискорення PCE без препаратів в перші 1–3 години *in vitro* реакції (оптимально — через 1 годину) у хворих на ТБ з клінічними проявами гіперчутливості до ПТП, що свідчить про зв'язок PCE зі станом гіперчутливості до ПТП. У хворих на ТБ з клінічними проявами гіперчутливості в тесті PCE з ПТП були найбільш вираженими пізні реакції *in vitro* (через 3 та 24 години). Тест PCE з ПТП серед найбільш вірогідних чинників медикаментозної гіперчутливості у хворих на ТБ під час лікування за розробленими параметрами дозволяє визначати підвищену чутливість до ізоніазиду та етамбутолу, оскільки виразність, частота та ступінь реакції на ці препарати в групі хворих з клінічними ознаками гіперчутливості є вірогідно вищими. **Висновки.** Отримані дані підтверджують ефективність використання PCE для діагностики реакцій медикаментозної гіперчутливості у хворих на ТБ, а розробка та впровадження програмного забезпечення для оптимізації роботи з аналізом результатів, отриманих в ході діагностики, дозволили підвищити ефективність роботи лікаря.

**Ключові слова:** діагностика медикаментозної непереносимості, протитуберкульозні препарати, туберкульоз, гіперчутливість, метод седиментації еритроцитів.

Ю. О. Матвієнко,  
канд. біол. наук, старш. наук. співроб.,  
старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології  
ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,  
03038, Україна, м. Київ, вул. Амосова, 10,  
e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua  
Астма та Алергія, 2020, № 2, С. 57–66.

## THE USE OF ERYTHROCYTE SEDIMENTATION METHOD FOR DIAGNOSING OF INTOLERANCE TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Y. O. Matvienko, O. M. Rekalova, T. V. Tlustova, A. O. Zinchenko

**Abstract.** The purpose of the study was to research the effectiveness of diagnosing of hypersensitivity to antituberculosis drugs by using the erythrocytes sedimentation method in patients with pulmonary tuberculosis. *Materials and methods.* Clinical and laboratory examination of 39 patients with newly established pulmonary tuberculosis (TB), mean age ( $28.5 \pm 1.9$ ) years, was performed. Depending on the clinical manifestations of hypersensitivity to antituberculosis drugs (ATD), patients with TB were divided into 2 groups. The first group included 15 patients aged ( $27.9 \pm 2.5$ ) years, with the presence of clinical manifestations of hypersensitivity to ATD, the second group included 24 patients aged ( $29.1 \pm 1.4$ ) years, without clinical signs of hypersensitivity. The control group included 18 volunteers aged ( $32.5 \pm 2.2$ ) years without signs of somatic, infectious and allergic pathology (blood donors). For specific laboratory diagnostics of patient's hypersensitivity to ATD, we used the evaluation of erythrocyte sedimentation reaction (ESR) with using of patient's venous blood mixed with 3.8 % sodium citrate solution, with the addition of first-line ATD — rifampicin, isoniazid, and ethambutol at the final concentration of 1.0 mg/ml. *Results.* The results of the conducted researches showed acceleration of ESR without drugs in the first 1–3 hours *in vitro* reaction (optimally — in 1 hour) in patients with TB and with clinical manifestations of hypersensitivity to ATD, which testifies to the relation of ESR to the state of hypersensitivity to ATD. Patients with TB and clinical manifestations of hypersensitivity had the most pronounced late reactions *in vitro* (after 3 and 24 hours) in the ESR test with ATD. The ESR test for ATD allows to determine the increased sensitivity to isoniazid and ethambutol among the most probable factors of drug hypersensitivity in patients with TB during treatment according to the developed parameters, since the severity, frequency and level of response to these drugs in patients with hypersensitivity was significantly higher. *Conclusions.* Obtained data confirm the efficiency of using the ESR to diagnose drug hypersensitivity reactions in patients with TB, and the development and implementation of software to optimize the work with the analysis of the results which were obtained during diagnostics made it possible to improve the efficiency of the doctor's work.

**Key words:** diagnostics of drug intolerance, antituberculosis drugs, tuberculosis, hypersensitivity, erythrocyte sedimentation method.

Yu. O. Matvienko,  
f.d., Senior researcher,  
senior researcher in Clinical Immunology Laboratory  
of SO «National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii NAMS of Ukraine»  
M. Amosova str., 10, Kyiv, Ukraine, 03038  
e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua  
Asthma and Allergy, 2020, 2, P. 57–66.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА СЕДИМЕНТАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Ю. А. Матвиенко, Е. М. Рекалова, Т. В. Тлустова, А. О. Зинченко

**Резюме.** Целью работы было изучение эффективности диагностики гиперчувствительности к противотуберкулезным лекарственным средствам с использованием метода седиментации эритроцитов у больных туберкулезом легких. *Материалы и методы.* Проведено клиничко-лабораторное обследование 39 больных с впервые установленным туберкулезом (ТБ) легких, средний возраст ( $28,5 \pm 1,9$ ) лет. В зависимости от наличия клинических проявлений гиперчувствительности к противотуберкулезным препаратам (ПТП) больные ТБ были разделены на 2 группы. В первую группу вошли 15 пациентов в возрасте ( $27,9 \pm 2,5$ ) лет с наличием клинических проявлений гиперчувствительности к ПТП, во вторую группу — 24 пациента в возрасте ( $29,1 \pm 1,4$ ) лет без клинических признаков гиперчувствительности. Контрольную группу составили 18 волонтеров без признаков соматической, инфекционной и аллергической патологии (доноров крови) в возрасте ( $32,5 \pm 2,2$ ) лет. Для специфической лабораторной диагностики повышенной чувствительности больных к ПТП использовали оценку реакции седиментации эритроцитов (РСЭ) с использованием венозной крови больного, смешанной с 3,8 % раствором цитрата натрия с добавлением ПТП первого ряда — рифампицина, изониазида и этамбутола в конечной концентрации 1,0 мг/мл. *Результаты.* Полученные результаты проведенных исследований свидетельствовали об ускорении РСЭ без препаратов в первые 1–3 часа *in vitro* реакции (оптимально — через 1 час) у больных ТБ с клиническими проявлениями гиперчувствительности к ПТП, что свидетельствует о связи РСЭ с состоянием гиперчувствительности

к ПТП. У больных ТБ с клиническими проявлениями гиперчувствительности в тесте РСЭ с ПТП были наиболее выраженными поздние реакции *in vitro* (через 3 и 24 часа). Тест РСЭ с ПТП среди наиболее вероятных факторов медикаментозной гиперчувствительности у больных ТБ во время лечения по разработанным параметрам позволяет определять повышенную чувствительность к изониазиду и этамбутолу, поскольку выраженность, частота и степень реакции на эти препараты в группе больных с клиническими признаками гиперчувствительности является достоверно выше. *Выводы.* Полученные данные подтверждают эффективность использования РСЭ для диагностики реакций медикаментозной гиперчувствительности у больных ТБ, а разработка и внедрение программного обеспечения для оптимизации работы с анализом результатов, полученные в ходе диагностики, позволили повысить эффективность работы врача.

**Ключевые слова:** диагностика медикаментозной непереносимости, противотуберкулезные препараты, туберкулез, гиперчувствительность, метод седиментации эритроцитов.

Ю. А. Матвиенко,

канд. биол. наук, старш. науч. сотр.,

старш. науч. сотр. лаборатории клинической иммунологии

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

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

e-mail: matvienko@ifp.kiev.ua,

Астма и Аллергия, 2020, № 2, С. 57–66.

**Вступ.** Поширення захворюваності на туберкульоз (ТБ) в Україні змушує до використання більш інтенсивної хіміотерапії зі збільшенням кількості компонентів та тривалості лікування, що призводить до більш частого виникнення побічних реакцій. В Україні побічні реакції при медичному застосуванні протитуберкульозних препаратів (ПТП) складають 2,5 % від усіх випадків, інформація про які надійшла до Державного фармакологічного центру МОЗ України [26, 28]. При прийомі одночасно п'яти і більше ПТП частота побічних реакцій коливається в межах від 44 % до 60 % випадків, що призводить до значного збільшення перерв у лікуванні. Серед загальної кількості побічних реакцій, що виникли при медичному застосуванні ПТП, майже половина (46,4 %) реакцій — алергічного генезу [1, 27].

Медикаментозна алергія може перебігати за будь-яким з 4 типів імунологічних реакцій (за класифікацією Gell, P., Coombs, R., 1963), що пояснює її різноманітні клінічні прояви [4, 36]. Анафілактичний (I) тип алергічної реакції виявляють взагалі у 37 % пацієнтів з проявами гіперчутливості, ураження імунними комплексами (III тип) — у 3 %, гіперчутливість сповільненого (IV) типу — у 60 %, тоді як прояви за цитотоксичним (II) типом реєструють досить рідко [7]. Найчастіше при лікуванні хворих на ТБ спостерігають поєднання кількох типів алергічних реакцій, один із яких домінує [6].

Однак на практиці, з огляду на специфіку лікування ТБ, визначити, яке саме з призначених ПТП спричинило виникнення побічної реакції, досить складно.

Найбільш поширеним методом етіологічної діагностики медикаментозної алергії залишаються шкірні проби з розчинами лікарських препаратів [31, 35]. В Наказі МОЗ України від 30.12.2015 р. № 916 [16] приведені величини неподражючих

шкіру концентрацій різних медикаментів (не ПТП), які рекомендовано алергологам використовувати для проведення тестів *in vivo*. Уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики гіперчутливості до ПТП немає. Тому можливість лабораторного тестування медикаментозної алергії та гіперчутливості до ПТП набуває важливого значення.

Постійною складовою мікрооточення імунокомпетентних клітин, що залучаються до реакцій гіперчутливості на медикаменти, є еритроцити, основна функція яких є транспорт кисню, але вони також можуть приймати безпосередню участь в імунних реакціях організму [2, 9]. Еритроцити взаємодіють з антитілами і циркулюючими імунними комплексами (ЦІК) завдяки наявності на мембрані Fc-рецепторів до імуноглобулінів, компонентів комплементу C3b і C4b і великого числа поверхневих антигенів. [11, 14, 15]. Адсорбуючи ЦІК, еритроцити транспортують їх, і, проходячи по судинах печінки та селезінки, віддають клітинам, які мають більшу авідність до ЦІК [17].

Поверхнева мембрана еритроцитів має високу сорбційну активність, у зв'язку з чим еритроцити здійснюють транспорт амінокислот, ліпідів, токсинів, беручи участь в численних метаболічних процесах в організмі [3, 17, 32], а також антигенів, мітогенів, медіаторів, гормонів, тощо та представляють їх лімфоцитам, що впливає на лімфопроліферацію, а висота імунної відповіді може залежати від особливостей формування природного депо антигенів на еритроцитах [9].

Отже, еритроцити здатні виступати співучасниками та мішенями для реалізації реакцій гіперчутливості, зокрема, завдяки їх сорбційним спроможностям та наявності на мембрані Fc-рецепторів до імуноглобулінів, компонентів комплементу C3b і C4b. Особливе місце в цих реакціях можуть мати

реакції за участю імунних комплексів, які містять алергени, в тому числі гаптени.

З огляду на ці властивості еритроцитів свого часу було розроблено декілька модифікацій способів діагностики медикаментозної непереносимості шляхом визначення швидкості седиментації еритроцитів. Каганович Д. І. (1972) [5] використовував еритрограми як метод виявлення малих концентрацій хімічних речовин для діагностики непереносимості лікарських засобів у підлітків. Найбільш доступним для застосування в закладах практичної охорони здоров'я є спосіб діагностики медикаментозної непереносимості Э. Н. Солошенко (1983) [18] (на підставі модифікації методів Панченкова-Вестергрена), при якому використовують венозну кров (або капілярну — з пальця), змішану з 3,8 % розчином цитрату натрію. Реакцію оцінюють в динаміці через 1, 2, 3 години при кімнатній температурі. Результати вважають за позитивні в разі зменшення або прискорення швидкості седиментації еритроцитів у порівнянні з контролем не менше ніж на 20 %.

Цей спосіб в різних його модифікаціях не втратив своєї актуальності для діагностики непереносимості алергенів і в теперішній час. Н. Н. Кизилова, В. А. Черевко (2009) [8] встановили, що при наявності у пацієнта алергії на препарат, реакція седиментації еритроцитів (PCE) частіше значно зростає. Э. М. Солошенко та співавтори (2001, 2012, 2019) [19, 20, 22] на підставі тривалого вивчення реакцій алергічного генезу, які розвиваються у випадку вживання середньотерапевтичних доз лікарських засобів, довели, що еритроцитарна ланка є чутливою системою, безпосередньо залученою в механізми розвитку сенсibiлізації до лікарських засобів, про що свідчить зміна їх еритроцитометричних показників, порушення структурно-функціонального стану мембран, сорбційних властивостей. Ці результати стали основою для розробки біофізичних способів експрес-діагностики, а саме: визначення рівня поглинання ультразвуку еритроцитами [24]; оцінки швидкості седиментації еритроцитів у присутності лікарських алергенів [21] та сорбційної здатності еритроцитів до метиленового синього [23].

Отже, використання додаткових можливостей лабораторної діагностики гіперчутливості до ПТП може бути дуже корисним для виявлення причинного препарату в розвитку реакції медикаментозної непереносимості.

**Мета роботи** — вивчити ефективність діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних лікарських засобів шляхом використання методу седиментації еритроцитів у хворих на туберкульоз легень.

**Об'єкт і методи дослідження.** Проведено клініко-лабораторне обстеження 39 хворих на вперше встановлений ТБ легень, середній вік ( $28,5 \pm 1,9$ ) років, 22 чоловіків (56,4 %) та 17 жінок (43,6 %), які проходили стаціонарне лікування у відділенні діагностики хіміорезистентних форм захворювання на

туберкульоз Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського НАМН України» і були обстежені в лабораторії клінічної імунології.

Хворим згідно Наказу МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. [25] призначалась стандартна чотирикомпонентна схема лікування — ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом двох місяців інтенсивної фази лікування, та ізоніазид, рифампіцин протягом чотирьох місяців підтримуючої фази.

Серед обстежених хворих на ТБ в інтенсивній фазі лікування клінічні прояви медикаментозної непереносимості ПТП були виявлені у 15 хворих. В залежності від наявності клінічних проявів гіперчутливості до ПТП (гостра кропив'янка, набряк Квінке, лихоманка) хворі на ТБ були поділені на 2 групи. В першу групу увійшли 15 пацієнтів віком ( $27,9 \pm 2,5$ ) років з наявністю клінічних проявів гіперчутливості до ПТП засобів типу В (непередбачувані реакції, які включають алергічні / імуноопосередковані, фармакологічні імунологічні (що виникають через пряму взаємодію ліків зі специфічними імунними клітинними рецепторами HLA, TCR) та неалергічні (псевдоалергічні) (за умови відсутності генетичного дефекту) [26]. В другу групу увійшли 24 пацієнти віком ( $29,1 \pm 1,4$ ) років без клінічних ознак гіперчутливості (реакцій типу В) — група порівняння. Контрольну групу склали 18 волонтерів-донорів крові без ознак соматичної, інфекційної та алергологічної патології. Середній вік їх дорівнював ( $32,5 \pm 2,2$ ) років.

Для специфічної лабораторної діагностики підвищеної чутливості хворих до ПТП використовували оцінку PCE з використанням венозної крові хворого, змішаної з 3,8 % розчином цитрату натрію, з додаванням ПТП першого ряду — рифампіцину, ізоніазиду та етамбутолу (в кінцевій концентрації 1,0 мг/мл, яка була визначена при тестуванні клітин *in vitro*) [13]. В основу методу був покладений модифікований нами спосіб діагностики медикаментозної непереносимості Э. Н. Солошенко (1983) [18] за визначенням швидкості седиментації еритроцитів, або PCE. Реакція визначення PCE полягала в оцінці виявлення специфічної відповіді клітин крові *in vitro* при додаванні відповідного препарату за зміненням реакції з часом. З урахуванням існування різних реакцій гіперчутливості в залежності від часу (Cook I. I., 1947): негайного типу, що розвиваються від декількох хвилин до 6–8 годин та уповільненого типу, що розвиваються пізніше [10], *in vitro* реакції оцінювались чотири рази протягом 24 годин — через 1 годину, 2 години, 3 години та 24 години. Згідно методу, для кожного хворого проводилось 16 тестів *in vitro*: контроль без додавання препаратів (з 4-ма оцінками результатів), тести з 3-ма препаратами (на кожній препарат аналогічно по 4 оцінки результатів тесту. Відсоток показника змінення реакції при кожному тестуванні вираховували за формулою 1.



$$PCE_{\%} = (PCE_{д} - PCE_{к}) / PCE_{д} * 100 \% \quad (1),$$

де  $PCE_{\%}$  — показник седиментації еритроцитів, який відображає його зміни в дослідній пробі під впливом препарату у відсотках;

$PCE_{д}$  — показник седиментації еритроцитів в дослідній пробі з препаратом (мм/год);

$PCE_{к}$  — показник седиментації еритроцитів в контрольній пробі без препарату (мм/год).

Реакція вважалась негативною при зростанні PCE менше ніж на 30 %; сумнівною — при зростанні PCE на 31–40 %, слабопозитивною, якщо PCE у дослідному капілярі перевищувала контрольний тест на 41–50 %; позитивною — при різниці від 50 % до 99 %, та гіперпозитивною — при різниці 100 % та вище.

З метою математичної оцінки ефективності тесту визначали показник кількості позитивних реакцій (ПКП), який оцінювали в балах із розрахунку: позитивна реакція — 1 бал, негативна реакція — 0 балів, — та показник ступеня виразності позитивних реакцій (СВПР), який оцінювали в балах із розрахунку: якщо PCE у дослідному капілярі відрізнялась від контрольного менше ніж на 30 % — 0 балів; від 31–40 % — 1 бал; від 41–50 % — 2 бали; від 51 — 99 % — 3 бали; та більше 100 % — 4 бали.

Для створення програмного продукту, який дозволить прискорити процес аналізу отриманих результатів в реакції PCE і спростив роботу з клієнтською базою, було використане середовище розробки «PyCharm», мова програмування «Python».

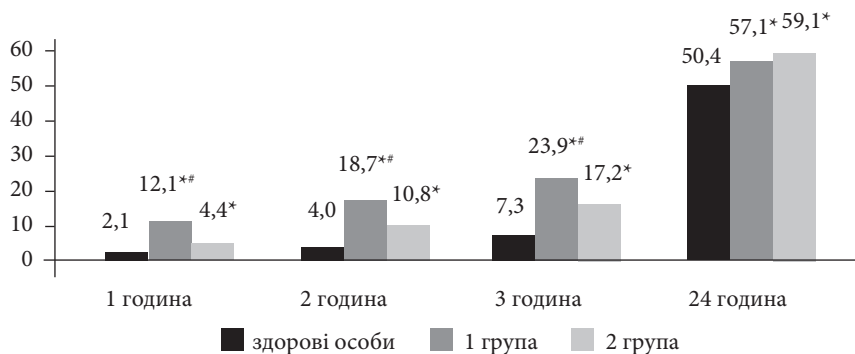
Зберігання результатів досліджень та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакету «Microsoft Office Professional 2007», ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 43437596. Отриманий в ході дослідження цифровий матеріал був перевірений на нормальне розподілення величин з подальшим використанням параметричних (t-критерій вірогідності Ст'юдента) або непараметричних (дво-вибірковий критерій Уїлкоксона) методів статистики. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості  $p < 0,05$ . Обраховувалися й визначалися середня арифметична показника (M), середньоква-

дратичне відхилення, помилка середньої арифметичної (m) [12].

**Результати та їх обговорення.** Клінічно відокремити проблемний препарат та визначити тип реакції гіперчутливості було можливо лише у 6 пацієнтів (40,0 %).

Для оцінки впливу ПТП на PCE спочатку ми визначили, чи змінюється вона у хворих на ТБ без додавання препаратів в залежності від наявності клінічних проявів гіперчутливості. Показники PCE у хворих на ТБ представлені на діаграмі (рис. 1), з якої видно, що показник PCE у хворих на ТБ обох груп був вірогідно вищий за аналогічний у здорових осіб в незалежності від часу реакції. У хворих 1 групи PCE був значно вищий в порівнянні з 2 групою хворих та складав відповідно на першій годині реакції ( $12,1 \pm 2,2$ ) мм/год та ( $4,4 \pm 0,4$ ) мм/год,  $p < 0,05$ ; на другій годині реакції — ( $18,7 \pm 2,8$ ) мм/год та ( $10,8 \pm 1,3$ ) мм/год,  $p < 0,05$ ; на третій годині реакції — ( $23,9 \pm 3,2$ ) мм/год та ( $17,2 \pm 1,7$ ) мм/год,  $p < 0,05$ . Це підтверджувало ефективність використання даної реакції при діагностуванні реакцій гіперчутливості у хворих на ТБ в перші 1–3 години *in vitro* реакції (оптимально — через 1 годину), а також непрямо свідчило про більш високе навантаження еритроцитів імунними комплексами [14], які могли впливати на швидкість PCE у хворих 1 групи.

Далі ми провели тести PCE з ПТП *in vitro* з обліком:  $PCE_{\%}$ , ПКП і СВПР у хворих на ТБ (табл. 1). Через 1 та 2 години  $PCE_{\%}$  зростав як у хворих 1 групи, так і у хворих 2 групи. Через 3 год та через 24 год цей тест був вірогідно вищий у хворих 1 групи, але його суттєве зростання відносно групи здорових було відмічене тільки через 24 год. В цілому позитивних реакцій (інтегральний показник ПКП) було вірогідно більше у хворих 1 групи (вірогідна різниця як з показником групи здорових, так і 2 групи хворих), ступінь їх виразності (СВПР) зростала теж більше у хворих 1 групи, хоча у хворих 2 групи і була вищою, ніж у здорових осіб. Отже, у хворих на ТБ підвищена чутливість клітин *in vitro* до ПТП зустрічалась в обох групах пацієнтів, але у хворих 1 групи значно частіше і виразніше з переважанням через 3 та, особливо, через 24 години реакції.



Примітки: \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на туберкульоз статистично значуща ( $p < 0,05$ ); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на туберкульоз статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

Рис. 1. Показник PCE у хворих на ТБ в залежності від наявності клінічних проявів гіперчутливості (мм/год).

**Т а б л и ц я 1.** Величина показників РСЕ<sub>%</sub> під впливом ПТП першого ряду у хворих на ТБ в залежності від часу оцінки реакції та наявності клінічних проявів гіперчутливості, (M ± m)

Показник РСЕ <sub>%</sub> через певний проміжок часу (%)	Здорові особи (n = 18) M ± m	Хворі на ТБ	
		1 група (n = 15) M ± m	2 група (n = 24) M ± m
		через 1 год	8,5 ± 1,2
через 2 год	19,5 ± 2,3	28,3 ± 3,6*	29,9 ± 3,0*
через 3 год	24,0 ± 2,2	30,4 ± 4,6#	21,8 ± 2,2
через 24 год	13,6 ± 1,8	18,6 ± 2,3*#	11,8 ± 1,6
Показник кількості позитивних реакцій (ПКП) (бал)	0,41 ± 0,07	0,69 ± 0,07*#	0,50 ± 0,06
Показник ступеня виразності позитивних реакцій (СВПР) (бал)п	0,65 ± 0,13	1,62 ± 0,21*#	1,13 ± 0,16*

П р и м і т к и: \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

Була також проаналізована сумарна кількість позитивних реакцій на кожен з основних препаратів першого ряду в часі, а саме — рифампіцин (R), ізоніазид (H) та етамбутол (E) (табл. 2). РСЕ<sub>%</sub> з R була позитивною більше ніж у половини всіх хворих в обох групах (60,0 % і 66,7 %) та у 50,0 % здорових, — що свідчило про неефективність даного тесту з R за оцінками «позитивний» / «негативний». РСЕ<sub>%</sub> з H найчастіше була позитивною в 1 групі — у 80,0 % випадків, що вірогідно відрізнялось від показників 2 групи та групи здорових та свідчило про її ефективність. РСЕ<sub>%</sub> з E також була позитивною найчастіше в 1 групі — 66,7 % випадків і вірогідно відрізнялось від групи здорових, але не відрізнялась від показника в 2 групі.

В цілому в 1 групі не було жодного пацієнта з негативною реакцією на препарати, що виявилось вірогідно вищим, ніж в 2 групі та групі донорів (p < 0,05) і свідчило про ефективність обраного тесту

(табл. 2). На 1 або 2 препарати РСЕ<sub>%</sub> була позитивною приблизно у третини хворих, але найчастіше у хворих 1 групи (40,0 %) при клінічних ознаках гіперчутливості визначалась позитивна РСЕ<sub>%</sub> до 3-х препаратів.

Отже, у хворих на ТБ з клінічними ознаками гіперчутливості до ПТП частіше зустрічалась позитивна РСЕ<sub>%</sub> на препарат H, а частота позитивних тестів РСЕ<sub>%</sub> до 3-х препаратів у них була майже в два рази вище, ніж у хворих без клінічних ознак гіперчутливості.

Проаналізувавши зміни показників РСЕ під впливом кожного препарату у часі ми з'ясували, що при застосуванні препарату R в тесті РСЕ<sub>%</sub> хворі обох груп реагували майже однаково, але ця реакція вірогідно відрізнялась від такої у здорових осіб як за значеннями, так і за ступенем реакції, що свідчило про ймовірність позитивного тесту РСЕ<sub>%</sub> на фоні прийому R, вміст якого в крові хворих міг впливати на РСЕ<sub>%</sub> (табл. 3).

При застосуванні препарату H в тесті РСЕ<sub>%</sub> його величина була вірогідно вищою в 1 групі хворих більш ніж у 2 рази на 3-ю годину реакції (p < 0,05), дещо знижуючись через 24 год (табл. 4). Показник кількості позитивних реакцій ПКП та ступінь їх виразності на ізоніазид у хворих 1 групи перевищувала майже в 2 рази відповідний показник в 2 групі та в групі здорових осіб (p < 0,05).

При застосуванні препарату E в тесті РСЕ<sub>%</sub> у хворих 1 групи показник РСЕ<sub>%</sub> був вірогідно вищий більш ніж у 2 рази на 3-ю год (p < 0,05), дещо знижуючись через 24 год (табл. 5). ПКП був найвищим в 1 групі (p < 0,05), та ступінь реакції на етамбутол (СВПР) теж у хворих 1 групи була більше майже в 2 рази (p < 0,05).

Таким чином, тест РСЕ<sub>%</sub> з ПТП серед найбільш вірогідних чинників медикаментозної гіперчутливості у хворих на ТБ під час лікування за застосованими показниками дозволяв визначати підвищену чутливість до ізоніазиду та етамбутолу, оскільки виразність, частота та ступінь реакції на ці препара-

**Т а б л и ц я 2.** Частота позитивних тестів РСЕ<sub>%</sub> у відповідь на вплив ПТП першого ряду в залежності від наявності клінічних проявів гіперчутливості, (M ± m) %

Назва препарату та кількість ПТП	Здорові особи (n = 18) n <sup>1</sup>	Хворі на ТБ				
		1 група (n = 15)		2 група (n = 24)		
		%	n <sup>1</sup>	%	n <sup>1</sup>	
R	9	50,0 ± 11,8	9	60,0 ± 12,6	16	66,7 ± 9,6
H	7	38,9 ± 11,5	12	80,0 ± 10,3*#	8	33,3 ± 9,6
E	6	33,3 ± 11,1	10	66,7 ± 12,2*	12	50,0 ± 10,2
на 1 препарат	6	33,3 ± 11,1	5	33,3 ± 12,2	7	29,2 ± 9,3
на 2 препарати	3	16,7 ± 8,8	4	26,7 ± 11,4	7	29,2 ± 9,3
на 3 препарати	3	16,7 ± 8,8	6	40,0 ± 11,6#	4	16,6 ± 7,6
Реакція відсутня	6	33,3 ± 11,1	0	0,0 ± 0,0*#	5	20,8 ± 8,3

П р и м і т к и: n<sup>1</sup> — кількість хворих з позитивною РСЕ<sub>%</sub>; \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

**Таблиця 3. Величина показників тесту PCE<sub>%</sub> на рифампіцин у хворих на ТБ в залежності від часу оцінки реакції та наявності клінічних проявів гіперчутливості, (M ± m)**

Показники	Здорові особи (n = 18)	Хворі на ТБ	
		1 група (n = 15)	2 група (n = 24)
PCE <sub>%</sub> через 1 год	7,5 ± 1,8	20,9 ± 4,0*	26,6 ± 4,9*
PCE <sub>%</sub> через 2 год	21,4 ± 5,2	28,8 ± 7,2*	28,8 ± 4,2*
PCE <sub>%</sub> через 3 год	29,7 ± 2,2	20,9 ± 6,7*	31,6 ± 4,0*
PCE <sub>%</sub> через 24 год	23,9 ± 3,3	25,4 ± 3,7*	18,5 ± 4,2*
ПКП (бал)	0,50 ± 0,12	0,60 ± 0,14	0,67 ± 0,10
СВПР (бал)	0,72 ± 0,23	1,40 ± 0,38*	1,54 ± 0,27*

Примітки: \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

**Таблиця 4. Величина показників тесту PCE<sub>%</sub> на ізоніазид у хворих на ТБ в залежності від часу оцінки реакції та наявності клінічних проявів гіперчутливості, (M ± m)**

Показники	Здорові особи (n = 18)	Хворі на ТБ	
		1 група (n = 15)	2 група (n = 24)
PCE <sub>%</sub> через 1 год	11,5 ± 2,8	14,9 ± 2,7	17,3 ± 4,6
PCE <sub>%</sub> через 2 год	19,8 ± 3,3	25,3 ± 5,6	25,8 ± 5,7
PCE <sub>%</sub> через 3 год	15,3 ± 3,9	34,8 ± 7,7*#	14,7 ± 3,6
PCE <sub>%</sub> через 24 год	8,4 ± 2,8	13,8 ± 3,1#	7,7 ± 1,1
ПКП (бал)	0,39 ± 0,12	0,80 ± 0,11*#	0,33 ± 0,10
СВПР (бал)	0,61 ± 0,25	1,80 ± 0,35*#	0,79 ± 0,27

Примітки: \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

ти в 1 групі хворих з клінічними ознаками гіперчутливості була вірогідно вищою у хворих 1 групи.

Обрахунок і аналіз результатів тесту PCE займав багато часу (до 20 хв. на одного пацієнта), як в процесі математичної обробки даних самої реакції, так і для інтерпретації отриманих результатів, оскільки на кожного хворого потрібно було провести 16 вимірювань. Тому був створений програмний продукт, який дозволив би прискорити процес аналізу отриманих результатів і спростив роботу з клієнтською базою.

**Таблиця 5. Величина показників тесту PCE<sub>%</sub> на етамбутол у хворих на ТБ в залежності від часу оцінки реакції та наявності клінічних проявів гіперчутливості, (M ± m)**

Показники	Здорові особи (n = 18)	Хворі на ТБ	
		1 група (n = 15)	2 група (n = 24)
PCE <sub>%</sub> через 1 год	6,5 ± 1,6	15,3 ± 3,9*	21,1 ± 2,7*
PCE <sub>%</sub> через 2 год	17,3 ± 3,6	31,0 ± 6,6*	31,9 ± 5,9*
PCE <sub>%</sub> через 3 год	26,8 ± 4,3	35,5 ± 9,5#	19,2 ± 3,3
PCE <sub>%</sub> через 24 год	8,6 ± 1,6	16,6 ± 4,8*#	9,2 ± 1,4
ПКП (бал)	0,33 ± 0,12	0,67 ± 0,13*	0,50 ± 0,11
СВПР (бал)	0,61 ± 0,24	1,67 ± 0,41*#	1,04 ± 0,26

Примітки: \* — різниця між показниками груп здорових осіб та хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05); # — різниця між показниками 1 і 2 груп хворих на ТБ статистично значуща за t критерієм Ст'юдента (p < 0,05).

Дані на вхід заносилися в таблицю Excel, в форматі: «ПІБ; дата дослідження; дата народження; список препаратів для аналізу; контроль першої години, результат першої години, контроль другої години, результат другої години, контроль на третю годину, результат третьої години, контроль двадцять чотири години, результат двадцять чотири години, електронна пошта, контактний телефон, коментар до результату аналізу» (рис. 2).

У таблиці для кожного результату розраховувалось відсоткове співвідношення контролю і отриманого результату з урахуванням попередніх даних тесту для визначення PCE<sub>%</sub> в заданий проміжок часу за формулою 2, яка створена на підставі формули 1:

$$ABS ((\text{контроль-результат}) / \text{контроль} \times 100) \quad (2),$$

де ABS — функція, яка повертає абсолютне значення отриманого результату.

Далі проводився запуск програми, яка зчитувала інформацію в окремі масиви і змінні (рис. 3). Для читання файлів формату «.xls» використовувалась додаткова бібліотека «openpyxl» [30]. Для створення масивів використовувалось розширення «numpy.array» [33].

Після цього отримані дані передавались в функцію «CreatePDF(X)». У цій функції були дві основні частини: аналіз отриманих результатів і безпосередньо генерація звіту в форматі «(ПІБ Пацієнта).pdf»

ПІП	дата	р/н	Препарат	к	1г	%	к	2г	%	к	3г	%	к	4г	%	email	phon	coment
XXX	xx.xx.xx	xx.xx.xx	Рифампіцин	2	2		4	4		6	6		40	36		xxx	xxx	xxx
			Етамбутол	2	3		4	4		6	6		40	37				
			Ізоніазид	2	2		4	4		6	6		40	36				

**Рис. 2. Таблиця Excel з вхідними даними пацієнтів для електронної обробки тесту PCE.**

```
df.res1=round(abs((df.k1-df.d1)/df.k1*100),0)
df.res2=round(abs(((df.k2-df.k1)-(df.d2-df.d1))/(df.k2-df.k1)*100),0)
df.res3=round(abs(((df.k3-df.k2)-(df.d3-df.d2))/(df.k3-df.k2)*100),0)
df.res24=round(abs(((df.k24-df.k3)-(df.d24-df.d3))/(df.k24-df.k3)*100),0)
```

Рис. 3. Фрагмент програми для підрахунку PCE%.

(для створення pdf файлу використовувались деякі функції з додаткової бібліотеки «reportlab») [34]. Робота аналізатора була побудована безпосередньо за стандартною методикою аналізу отриманих результатів дослідження. На початку створювався словник слів для висновку, і по ходу аналізу програми в залежності від отриманих цифр вибирались необхідні слова, компонуючи їх в речення: «норма — до 30 %; практично відсутня реакція — 30–40 %; мінімальна позитивна реакція — 40–50 %; позитивна реакція — вище 50 %» (рис. 4).

```
data=[['Норма', 'до 30%', 'до 30%', 'до 30%', 'до 30%'],
       ['Практ. нет реакции', '30-40%', '30-40%', '30-40%', '30-40%'],
       ['Мин. положит. реакция', '40-50%', '40-50%', '40-50%', '40-50%'],
       ['Положительная реакция', '>50%', '>50%', '>50%', '>50%']]
twz=Table(data, [40*mm, 30*mm, 30*mm, 30*mm, 30*mm])
```

Рис. 4. Фрагмент програми для аналізу отриманих результатів і безпосередньо генерації звіту.

Після цього відбувалось загальне компонування файлу, який включав в себе назву установи та лабораторії, основну інформацію про пацієнта, дату проведення аналізу, масив результатів аналізів з таблицею для перевірки, а також сам висновок по кожному препарату окремо. Функція «CreatePDF(X)» повертала посилання на готовий «pdf» файл, яка приймався функцією «Sender (X)». Ця функція за допомогою бібліотеки «email» [29] підключалась до SMTP-сервера пошти інституту і / або ukr.net, і формувала лист, що складався з коментаря до результатів аналізу і прикріпленого файлу з результатами аналізу. Даний лист відправлявся до лікаря і за вказаною пацієнтом адресою.

Після відправки усіх листів програма завершувала роботу і виводила звіт по відправці результатів для оператора (рис. 5).

```
start send to im.ghost.f@gmail.com
start login
finish send.
```

Рис. 5. Завершення програми та формування звіту для оператора.

Розроблене програмне забезпечення дозволило скоротити час на обробку одного аналізу з 15–20 хв до 2–3 с і зменшити навантаження на лікаря-імунолога. Крім того, була виключена помилка при формуванні та відправці результатів аналізу, так як це проводилось автоматично.

Отже, розробка програмного забезпечення для оптимізації роботи з аналізом результатів реакції на ПТП, отриманих в ході діагностики у пацієнтів на ТБ, дозволяє прискорити обробку результатів аналізу, згенерувати сам висновок по кожному препарату

окремо і виключити помилки при формуванні та відправці результатів аналізу лікарю.

**Висновки.** Підтверджено ефективність використання PCE для діагностування реакцій медикаментозної гіперчутливості у хворих на ТБ.

У хворих на ТБ з клінічними проявами гіперчутливості до ПТП PCE без препаратів вірогідно прискорена в перші 1–3 години *in vitro* реакції (оптимально — через 1 годину), — що свідчить про зв'язок PCE зі станом гіперчутливості до ПТП.

У хворих на ТБ з клінічними проявами гіперчутливості в тесті PCE з ПТП були найбільш вираженими пізні реакції *in vitro* (через 3 та 24 години).

Тест PCE% з ПТП серед найбільш вірогідних чинників медикаментозної гіперчутливості у хворих на ТБ під час лікування за розробленими параметрами дозволяє визначати підвищену чутливість до ізоніазиду та етамбутолу, оскільки виразність, частота та ступінь реакції на ці препарати в групі хворих з клінічними ознаками гіперчутливості є вірогідно вищими.

Впровадження програмного забезпечення для оптимізації роботи з аналізом результатів, отриманих в ході діагностики, дозволяє підвищити ефективність роботи лікаря.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Баласанянц ГС, Суханов ДС. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. Учебное пособие Издание третье, дополненное; 2015. 64 с.
2. Боровская МК, и др. Структурно-функциональная характеристика мембраны эритроцита и ее изменения при патологиях разного генеза. Бюлетьн ВСНЦ СО РАМН. 2010;3(73):334–354.
3. Ващенко ВИ, Вильянинов ВН. Эритроцитоз (квазиапоптоз) эритроцитов человека и его роль в лекарственной терапии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2019;3(17):5–38. DOI: <https://doi.org/10.7816/RCF1735-38>.
4. Гришило АП. Медикаментозна алергія у хворих на туберкульоз із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень. Астма та алергія. 2017;4:21–25.
5. Каганович ДИ, Анисичкина ЗФ. Эритрограммы как метод выявления малых концентраций химических веществ на организм подростков. Гигиена и профзаболевания. Сборник составлен по материалам научных исследований, выполненных сотрудниками Новосибирского научно-исследовательского Санитарного института. Выпуск XX. М.; 1972. 182 с.
6. Кайдашев ИП. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей. Киев: Медкнига; 2016. 288 с.
7. Кашуба ОВ. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2013;3:80–92.
8. Кизилова НН, Черевко ВА. Гравитационная седиментация эритроцитов: эксперименты и теоретическая модель. ВХНУ. 2009;875:80–94.
9. Кирдей ЕГ, Дмитриева ЛЛ. Роль эритроцитов в регуляции и реализации иммунного ответа. Сибирский медицинский журнал. 1995;3(4):5–8.
10. Клейнер А. Аллергия. Медицинская серия проф. Анатолия Клейнера (Том 1). Liberty Publishing House; 2018. 125 с.
11. Козинец ГИ. Клетки крови и костного мозга. М.: МИА; 2004. 203 с.
12. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН; 2000. 320 с.
13. Матвієнко ЮО, та ін. Спосіб діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень *in vitro*: заявка Україна. № у 2019 10333; заявл. 15.10.2019 р. Рішення про видачу патенту від 28.02.2020 р.
14. Мороз ВВ, и др. Строение и функция эритроцита в норме и при критических состояниях. Общая реаниматология. 2012;8(1):52–60.
15. Морозова ВТ, Луговская СА, Почтарь МЕ. Эритроциты: структура, функции, клинико-диагностическое значения. Клини. лаб. д-ка. 2007;10:21–35.
16. Наказ МОЗ України від 30.12.2015 № 916 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію». Астма та алергія. 2016;3:46–68.
17. Новикова МИ, Ходулева СА. Клиническая и лабораторная гематология: учеб. пособие. Минск: Выш. шк.; 2013. 446 с.
18. Солошенко ЭН. Экспресс-диагностика лекарственных дерматозов. Инф. лист. Київ; 1983. 2 с.
19. Солошенко ЭН, и др. Обнаружение специфического аллергена с помощью использования нового источника информации. Дерматология та венерология. 2001;3(13):16–18.
20. Солошенко ЭН. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения. Дерматология та венерология. 2012;3:80–88.
21. Солошенко ЭН. Лекарственная болезнь — одно из проявлений побочного действия лекарственных средств. Клинические лекции по дерматовенерологии, косметологии и эстетической медицине: Под ред ВП Федотова, АИ Макаручука. Запорожье: «Просвіта». 2016;4:144–174.
22. Солошенко ЕМ, Кондакова ГК, Шаповалова ОВ. Щодо можливої участі еритроцитів у розвитку імунних реакцій. Дерматологія та венерологія. 2019;3(85):8–12. DOI: [10.33743/2308-1066-2019-3-8-12](https://doi.org/10.33743/2308-1066-2019-3-8-12).
23. Солошенко ЕМ, Шевченко ЗМ, Ярмак ТП. Спосіб виявлення сенсibiliзації до лікарських засобів. Пат. № 134321, UA, МПК G01N33/48 / – 3. у 201812417, опубл. 10.05.2019. Бюл. № 9.
24. Солошенко ЭН, и др. Выявление сенсibiliзации к пенициллину G. Дерматология та венерология. 2019;2(84):35–39. DOI: [10.33743/2308-1066-2019-2-35-39](https://doi.org/10.33743/2308-1066-2019-2-35-39).
25. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим, «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. МОЗ України. Київ; 2014. 128 с.
26. Фещенко ЮІ, та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. Укр. пульмонол. журн. 2008;4:8–13.
27. Фещенко ЮІ, та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Методичний посібник.: МОЗ України: НАМН України, ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України; 2016. 79 с.

## REFERENCES

1. Balasanyanc GS, Suhanov DS. Pobochnye dejstviya protivotuberkuleznyh preparatov i metody ih ustraneniya (Side effects of anti-TB drugs and methods for their elimination). Uchebnoe posobie Izdanie tret'e, dopolnennoe; 2015. 64 s.
2. Borovskaya MK, i dr. Strukturno-funkcional'naya karakteristika membrany eritrocita i ee izmeneniya pri patologiyah raznogo geneza (Structural and functional characteristics of the erythrocyte membrane and its changes in pathologies of different genesis). Byuleten' VSNC SO RAMN. 2010;3(73):334–354.
3. Vashchenko VI, Vil'yaninov VN. Eriptoz (kvaziapoptoz) eritrocitov cheloveka i ego rol' v lekarstvennoj terapii (Erythrosis (quasiapoptosis) of human red blood cells and its role in drug therapy). Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii. 2019;3(17):5–38. DOI: <https://doi.org/10.7816/RCF1735-38>.
4. Grishilo AP. Medikamentozna alergiya u hvorih na tuberkul'oz iz sputnim hronichnim obstruktivnim zahvoryuvannym legen' (Medicinal allergy in patients with tuberculosis with concomitant chronic obstructive pulmonary disease). Asthma and allergy. 2017;4:21–25.
5. Kaganovich DI, Anisichkina ZF. Eritrogrammy kak metod vyyavleniya malyh koncentraciy himicheskikh veshchestv na organizm podrostkov. Gigiya i profzabolevaniya (Erythrograms as a method for detecting small concentrations of chemicals on the body of adolescents. Hygiene and occupational diseases). Sbornik sostavlenn po materialam nauchnyh issledovanij, vypolnennyh sotrudnikami Novosibirskogo nauchno-issledovatel'skogo Sanitarnogo instituta. Vypusk XX. M.; 1972. 182 s.
6. Kajdashev IP. Giperchustvitel'nost' k lekarstvennym preparatam : rukovodstvo dlya vrachej (Hypersensitivity to Drugs: A Guide for Physicians). Kiev: Medkniha; 2016. 288 s.
7. Kashuba OV. Pobichni reakcii, sprichineni likars'kimi zasobami: terminologiya ta klasifikaciya, mekhanizmi rozvitku i klinichni proyavi (Drug-induced adverse reactions: terminology and classification, developmental mechanisms and clinical manifestations). Farmakologiya ta likars'ka toksikologiya. 2013;3:80–92.
8. Kizilova NN, Cherevko VA. Gravitacionnaya sedimentaciya eritrocitov: eksperimenty i teoreticheskaya model' (Red cell gravitational sedimentation: experiments and theoretical model). VХNU. 2009;875:80–94.
9. Kirdej EG, Dmitrieva LL. Rol' eritrocitov v regulyacii i realizacii immunnogo otveta (The role of red blood cells in the regulation and implementation of the immune response). Sibirskij medicinskij zhurnal. 1995;3(4):5–8.
10. Klejner A. Allergiya. Medicinskaya seriya Prof. Anatoliya Klejnera (Tom 1) (Allergy. Medical Series Prof. Anatoly Kleiner (Volume 1)). Liberty Publishing House; 2018. 125 s.
11. Kozinec GI. Kletki krovi i kostnogo mozga (Blood and bone marrow cells). M.: MIA; 2004. 203 s.
12. Lapach SN, CHubenko AV, Babich PN. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyah s ispol'zovaniem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). K.: MORION; 2000. 320 s.
13. Matvienko YuO, ta in. Sposib diagnostiki giperchutlivosti do protituberkul'oznih preparatov u hvorih na tuberkul'oz legen' in vitro (Method for the diagnosis of hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with lung tuberculosis in vitro): zayavka Ukraina. № u 2019 10333 ; zayavl. 15.10.2019 r. Rishennya pro vidachu patentu vid 28.02.2020 r.
14. Moroz VV, i dr. Stroenie i funkciya eritrocita v norme i pri kriticheskikh sostoyaniyah (The structure and function of the red blood cell is normal and in critical conditions). Obshchaya reanimatologiya. 2012;8(1):52–60.
15. Morozova VT, Lugovskaya SA, Pocht'ar' ME. Eritrocit'y: struktura, funkciy, kliniko-diagnosticheskoe znacheniya (Red blood cells: structure, functions, clinical and diagnostic values). Klin lab d-ka. 2007;10:21–35.
16. Nakaz MOZ Ukraini vid 30.12.2015 № 916 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzheniya mediko-tekhnologichnih dokumentiv zi standartizacii medichnoi dopomogi pri medikamentoznij allergii, vkluchayuchi anafilaksiyu» (Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care «Medication allergy, including anaphylaxis»). Asthma and allergy. 2016;3:46–68.
17. Novikova MI, Hoduleva SA. Klinicheskaya i laboratornaya gematologiya: ucheb. Posobie (Clinical and laboratory hematology: textbook. allowance). Minsk : Vysh. shk.; 2013. 446 s.
18. Soloshenko EN. Ekspress-diagnostika lekarstvennyh dermatozov (Express diagnostics of drug dermatoses). Inf. list. Kiiv; 1983. 2 s.
19. Soloshenko EN, i dr. Obnaruzhenie specificheskogo allergena s pomoshch'yu ispol'zovaniya novogo istochnika informacii (Detection of a specific allergen using a new source of information). Dermatologiya ta venerologiya. 2001;3(13):16–18.
20. Soloshenko EN. Lekarstvennaya bolezny' v probleme pobochnogo dejstviya lekarstvennyh sredstv: sovremennoe sostoyanie. Diskussionnye voprosy diagnostiki i lecheniya (Medicinal disease in the problem of side effects of drugs: current status. Discussion issues of diagnosis and treatment). Dermatologiya ta venerologiya. 2012;3:80–88.
21. Soloshenko EN. Lekarstvennaya bolezny' — odno iz proyavlenij pobochnogo dejstviya lekarstvennyh sredstv. Klinicheskie lekciy po dermatovenerologii, kosmetologii i estetichejskoj medicine (Drug disease is one of the manifestations of

28. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Нефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. Київ: Видавництво Ліра-К; 2019. 246 с.
29. 18.1.11. email: Examples. 2014. Available from: <https://docs.python.org/2/library/email-examples.html> (last accessed 10.04.2020).
30. A Python library to read/write Excel 2010 xlsx/xlsm files. 2014. Available from: <https://openpyxl.readthedocs.io/en/stable/> (last accessed 10.04.2020).
31. Broz P, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy*. 2012;67(5):647–652. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02807.x.
32. Foller M, et al. Participation of leukotriene C(4) in the regulation of suicidal erythrocyte death. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):135–143.
33. NumPy User Guide. 2018. Available from: <https://docs.scipy.org/doc/numpy/user/index.html> (last accessed 10.04.2020).
34. ReportLab PDF Library. 2016. Available from: <https://www.reportlab.com/docs/reportlab-userguide.pdf> (last accessed 10.04.2020).
35. Samsuddin K, et al. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report. *BMC Research Notes*. 2014;7:53. DOI: 10.1186/1756-0500-7-537.
36. Schrijvers R, et al. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0073-8>.
- the side effects of drugs. Clinical lectures on dermatology, cosmetology and aesthetic medicine): Pod red VP Fedotova, AI Makarchuka. Zaporozh'e: «Prosvita». 2016;4:144–174.
22. Soloshenko EM, Kondakova GK, Shapovalova OV. Shchodo mozhlivoi uchasti eritrocitiv u rozvitku imunnih reakcij (Regarding the possible involvement of erythrocytes in the development of immune responses). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2019;3(85):8–12. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-8-12.
23. Soloshenko EM, Shevchenko ZM, Yarmak TP. Sposib viyavlennya sensibilizacii do likars'kih zasobiv (A method of detecting sensitization to drugs). Pat. № 134321, UA, MPK Go1N33/48 / - Z. u 201812417, opubl. 10.05.2019. Byul. № 9.
24. Soloshenko EN, i dr. Vyyavlenie sensibilizacii k penicillinu G (Penicillin G Sensitization Detection). *Dermatologiya ta venerologiya*. 2019;2(84):35–39. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-2-35-39.
25. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretynnoi (viskospecializovanoi) medichnoi dopomogy doroslym, «Tuberkul'oz» (Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for adults, Tuberculosis): nakaz MOZ Ukraini vid 04.09.2014 r. № 620 / MOZ Ukraini. Kiiv; 2014. 128 s.
26. Feshchenko YuI, ta in. Reestraciya pobichnih reakcij protituberkul'oznih preparativ pri likuvanni hvorih na tuberkul'oz (Registration of adverse reactions of tuberculosis drugs in the treatment of patients with tuberculosis). *Ukr pulmonol zhurn*. 2008;4:8–13.
27. Feshchenko YuI, ta in. Vedennya pobichnih reakcij pid chas likuvannya hvorih na tuberkul'oz ta ko-infekciyu (tuberkul'oz/Vil-infekciya/SNID) (Management of adverse reactions in the treatment of patients with tuberculosis and co-infection (tuberculosis / HIV / AIDS)). Metodichnij posibnik.: MOZ Ukrainiy: NAMN Ukraini, DU «Nacional'nij institut fiziatrii i pul'monologii im. F. G. Yanovs'kogo NAMN Ukraini; 2016. 79 s.
28. Feshchenko YuI, Mel'nik VM, Opanasenko MS. Neefektivne likuvannya hvorih na tuberkul'oz legen' i jogo poperedzhennya (Ineffective treatment of patients with pulmonary tuberculosis and its prevention). Kiiv: Vidavnicтво Ліра-К; 2019. 246 s.
29. 18.1.11. email: Examples. 2014. Available from: <https://docs.python.org/2/library/email-examples.html> (last accessed 10.04.2020).
30. A Python library to read/write Excel 2010 xlsx/xlsm files. 2014. Available from: <https://openpyxl.readthedocs.io/en/stable/> (last accessed 10.04.2020).
31. Broz P, et al. Nonirritant intradermal skin test concentrations of ciprofloxacin, clarithromycin, and rifampicin. *Allergy*. 2012;67(5):647–652. DOI:10.1111/j.1398-9995.2012.02807.x.
32. Foller M, et al. Participation of leukotriene C(4) in the regulation of suicidal erythrocyte death. *J Physiol Pharmacol*. 2009;60(3):135–143.
33. NumPy User Guide. 2018. Available from: <https://docs.scipy.org/doc/numpy/user/index.html> (last accessed 10.04.2020).
34. ReportLab PDF Library. 2016. Available from: <https://www.reportlab.com/docs/reportlab-userguide.pdf> (last accessed 10.04.2020).
35. Samsuddin K, et al. Patch-testing for the management of hypersensitivity reactions to second-line anti-tuberculosis drugs: a case report. *BMC Research Notes*. 2014;7:53. DOI: 10.1186/1756-0500-7-537.
36. Schrijvers R, et al. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clin Transl Allergy*. 2015;5:31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-015-0073-8>.

Надійшла до редакції: 13.04.2020 р.

Прийнято до друку: 22.04.2020 р.

**Ю. О. Магвієнко**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

**О. М. Рекалова**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-5803-2986>

**Т. В. Глугова**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0001-7930-5832>

**А. О. Зінченко**

ORCID ID

<https://orcid.org/0000-0002-4577-0522>