

# ВІДМІННОСТІ В ІМУНОЛОГІЧНОМУ СТАТУСІ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ РОЗВИТКУ АЛЕРГІЧНИХ ТА ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНИХ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ЛІКУВАННІ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ю. О. Матвієнко<sup>A,B,C,D</sup>, О. М. Рекалова<sup>A,D,E,F</sup>, О. Р. Панасюкова<sup>B,E</sup>, В. М. Жадан<sup>B</sup>, С. Г. Ясирь<sup>B</sup>,  
А. В. Тараненко<sup>B</sup>, М. П. Будьонна<sup>B</sup>

ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Цитування: Астма та алергія. 2022. № 3. С. 5–13

Cited: Asthma and allergy. 2022; 3, P. 5–13

**Резюме. Мета дослідження:** встановити відмінності в імунологічному статусі хворих на туберкульоз легень при розвитку алергічних та токсико-алергічних побічних реакцій при лікуванні протитуберкульозними препаратами.

**Методи та матеріали дослідження.** Був проведений аналіз даних обстеження 68 хворих на туберкульоз легень (ТБ), які проходили стаціонарне лікування у Державній установі «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Середній вік хворих дорівнював  $(38,2 \pm 1,8)$  років (від 19 до 76 років). Всім хворим на початку лікування проводилося комплексне обстеження: клінічне, рентгенологічне, лабораторне (загальні аналізи крові і сечі, визначення в крові рівнів білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), сечовини, креатинину, глюкози), мікробіологічне, імунологічне (визначення рівня сироваткової триптази, загального IgE, реакція інгібіції міграції лімфоцитів (ІМА) та оцінка швидкості седиментації еритроцитів (PCE) з протитуберкульозними препаратами (ПТП) першого ряду (рифампіцин, ізоніазид та етамбутол).

**Висновки.** В ході дослідження виявлено значиму різницю між рядом імунологічних показників у хворих на ТБ при розвитку алергічних та токсико-алергічних реакцій на ПТП. Наявність клінічних ознак алергії до ПТП у хворих на туберкульоз обумовлює формування: підвищеного рівня триптази та IgE сироватки крові, який свідчить на користь активації опасних клітин та базофілів під впливом ПТП; суттєво вищу частоту позитивних реакцій PCE (на ізоніазид і етамбутол) та ІМА (на ізоніазид), що віддзеркалює стан сенсibiliзації до ПТП. Імунний статус хворих на туберкульоз з алергічними проявами на прийом ПТП (без токсичних реакцій) відрізняється від такого у хворих з токсико-алергічними реакціями більш вираженими лабораторними ознаками реакцій гіперчутливості негайного типу до ПТП. Імунологічні реакції у хворих на туберкульоз з токсико-алергічними реакціями мають ряд відмінностей, які не характерні для хворих з алергією: значно слабша сенсibiliзація лімфоцитів до ПТП (тільки до ізоніазиду в реакції ІМА), відсутність кореляційного зв'язку рівня IgE сироватки крові з рівнем триптази, що свідчить про генез інших механізмів гіперчутливості до ПТП (можливо, псевдоалергічних) у таких хворих. На формування токсико-алергічних проявів непереносимості ПТП впливають, переважно, порушення функції печінки, що свідчить про провідний токсичний ефект ПТП у таких хворих.

**Ключові слова:** алергічні реакції, імунологічні показники, клітинна гіперчутливість, протитуберкульозні препарати, токсико-алергічні реакції, туберкульоз легень.

## Вступ

Поширення захворюваності на туберкульоз (ТБ) в Україні змушує науковців та лікарів до використання інтенсивної багатокомпонентної тривалої хіміотерапії, що призводить до частого виникнення побічних реакцій (ПР) [3, 16, 18, 23]. ПР — це будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів у звичайних дозах, рекомендованих для профілактики, діагностики та лікування захворювань або з метою модифікації фізіологічних функцій організму [12]. ПР можуть виникати з багатьох причин, цьому сприяють певні ризик-фактори з боку лікарських засобів, організму людини, довкілля та суспільства [1].

Протягом останнього часу ПР до протитуберкульозних препаратів (ПТП) є основною причиною переривів у лікуванні [14], що сприяє зростанню поширеності лікарсько-стійкого ТБ та, у свою чергу, призводить до значного збільшення витрат на охорону здоров'я [3, 14, 23].

За даними ВООЗ, ускладнення або ПР лікарської терапії мають велике значення у світі та іноді є причиною важких станів [3, 31]. Частота розвитку ПР, обумовлених дією лікарського засобу, за даними різних авторів, спостерігається у 10-30 % населення, у 3 % випадків є підставою звернення до лікарів, у 5 % — причиною госпіталізації, у 3 % — приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % призводять до суттєвого збільшення терміну перебування хворих у стаціонарі, а у 1 % пацієнтів взагалі можуть бути причиною летальних наслідків [4]. Під час лікування лікарсько-стійкого ТБ при прийомі п'яти і біль-

ше ПТПП їх частота коливається в межах від 44 % до 60 % випадків [30, 32]. В Україні серед загальної кількості побічних реакцій, що виникли при медичному застосуванні ПТПП, майже половина (46 %) реакцій — алергічного генезу, що свідчить про їх дуже велике поширення [25, 32].

ПР, або змінені реакції на медикаменти, найбільш часто підрозділяють на тип А — передбачувані реакції, пов'язані з фармакологічною дією медикаментів, та тип В — непередбачувані реакції, які включають алергічні (імуно-опосередковані), фармакологічні імунологічні (виникають через пряму взаємодію ліків зі специфічними імунними клітинними рецепторами HLA, TCR) та неалергічні (псевдоалергічні), патологічний процес яких за клінічними проявами є ідентичним алергічній реакції, але без імунологічної стадії, тобто не пов'язаний з виробленням антитіл або Т-клітин, чутливих до антигену [27]. Найчастіше (до 75 % всіх випадків ПР) зустрічаються передбачувані ПР, які залежать від дози препарату [7, 15, 29]

ПР, що розвиваються саме на ПТПП, можливо розподілити за патогенезом на декілька типів реакцій [9, 10]:

- токсичні (токсико-метаболичні, токсико-органні), у розвитку яких основну роль відіграє токсична дія лікарського засобу, що значною мірою пов'язана зі станом організму хворого, насамперед із функціональним станом сечовидільних органів і печінки, за рахунок накопичення в організмі значної кількості лікарського засобу внаслідок його сповільненого виведення або знешкодження;
- алергічні, у розвитку яких основну роль відіграє імунологічна стадія, що охоплює всі зміни в імунній системі, які виникають з моменту надходження алергену до організму, утворення антитіл та сенсibilізованих лімфоцитів та з'єднання їх із повторно введеним або вже наявним в організмі антигеном, серед яких можна виділити реакції [11]:
  - а) негайного типу, пов'язані з утворенням антитіл (анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка);
  - б) уповільненого типу, що пов'язані з цитотоксичними лімфоцитами (з ураженням шкіри і слизових — синдроми Стівенса-Джонсона, Лайєла);
  - в) псевдоалергічні, які не пов'язані з виробленням антитіл або Т-клітин, чутливих до антигену; в їх розвитку основну роль може відіграти препарат, що викликає безпосередню дегрануляцію базофілів крові з вивільненням гістаміну та інших біологічно активних речовин та медіаторів, що утворюються в патохімічній стадії справжніх алергічних реакцій;
- токсико-алергічні реакції, які виникають у відповідь на введення терапевтичної дози медикаменту і мають у своїй основі як імунні, так і не імунні механізми розвитку, з клінічною картиною алергічного типу ПР, які частіше набувають затяжного перебігу і важко піддаються коригуючій терапії [1]).

Незважаючи на те, що різні типи ПР при лікуванні хворих на ТБ добре вивчені, залишається відкритим питання про генез токсико-алергічних реакцій, зокрема, про вплив токсичних ПР на формування алергії.

Тому **метою роботи** було встановити відмінності в імунологічному статусі хворих на туберкульоз легень при розвитку алергічних та токсико-алергічних побічних реакцій при лікуванні протитуберкульозними препаратами.

### Матеріали та методи

Був проведений аналіз даних обстеження 68 хворих на ТБ, які проходили стаціонарне лікування у Державній установі «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Середній вік хворих дорівнював  $(38,2 \pm 1,8)$  років (від 19 до 76 років). Серед обстежених було 45 % (30) жінок та 55 % (38) чоловіків. Діагноз вперше діагностованого ТБ (ВДТБ) було встановлено у 77 % (52) хворих, рецидиву туберкульозу (РТБ) — у 23 % (16) хворих, з них із залишковими змінами після вилікування ТБ (ЗЗТБ) — у 2 % (1) хворих. У 54 % (37) хворих були наявні деструктивні процеси в легенях. За формою ТБ пацієнти розподілилися таким чином: у 45 % (31) хворих була інфільтративна, у 41 % (28) хворих — дисемінована, у 3 % (2) хворих — вогнищева, у 11 % (7) хворих — інші форми ТБ.

Пацієнтам згідно уніфікованого клінічного протоколу [22], призначалась стандартна чотирьох компонентна схема лікування, яка включала ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом двох місяців інтенсивної фази лікування, та ізоніазид, рифампіцин протягом чотирьох місяців підтримуючої фази.

Всім хворим на початку стаціонарного лікування у клініці проводилося комплексне обстеження: клінічне, рентгенологічне, лабораторне (загальні аналізи крові і сечі, визначення в крові рівнів білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), сечовини, креатинину, глюкози [24]), мікробіологічне, імунологічне дослідження.

Проводилось визначення рівня сироваткової триптази методом імунофлюоресценції з використанням комерційної тест-системи «Phadia» на автоматичному аналізаторі ImmunoCAP «Phadia 100» (Phadia, Швеція) [26], рівня загального IgE методом ІФА з використанням комерційної тест-системи «Гранум» (Україна) на автоматичному аналізаторі мікропланшетів ELx808 (BioTek, USA) [17]. Для лабораторної діагностики підвищеної чутливості хворих до ПТПП першого ряду (рифампіцину, ізоніазиду та етамбутолу) використовували наступні імунологічні реакції з препаратами (в кінцевій концентрації 1,0 мг/мл): реакцію інгібіції міграції лімфоцитів (ІМЛ) для виявлення сенсibilізованих до алергену лімфоцитів

[5], оцінку швидкості седиментації еритроцитів (PCE) з препаратами (для непрямого визначення сенсibilізації) [6, 21].

В залежності від наявності клінічних та лабораторних ознак токсичних та алергічних реакцій до ПТП хворі на ТБ були поділені на 4 групи. В 1-шу групу увійшли 12 пацієнтів з клінічними ознаками алергічних (А) реакцій (та не підвищеними в крові показниками функції печінки / нирок), середнього віку ( $36,3 \pm 5,9$ ) років. В 2-гу групу увійшли 16 пацієнтів з клінічними ознаками алергічних реакцій при наявності лабораторних ознак токсичних реакцій (підвищеними в крові показниками функції печінки / нирок), або токсико-алергічних (ТА), середнього віку ( $43,9 \pm 3,9$ ) років. В 3-тю групу увійшли 25 пацієнтів з ознаками токсичних (Т) реакцій (з підвищеними в крові показниками функції печінки / нирок без клінічних ознак алергічних реакцій), середнього віку ( $36,0 \pm 2,3$ ) років. В 4-ту групу увійшли 15 пацієнтів без клініко-лабораторних ознак токсичних та алергічних реакцій до ПТП, середнього віку ( $34,8 \pm 3,3$ ) років.

Математична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програми «Minitab 21» з використанням вбудованих бібліотек статистики: параметричного однофакторного дисперсійного аналізу (one-way ANOVA), який застосовується для аналізу даних багаторівневих експериментів з однією незалежною змінною; непараметричного аналогу однофакторного дисперсійного аналізу — критерію оцінки контрастів Краскала-Уолліса [13]; критерія  $\chi^2$  для аналізу частот, Р-значення якого були розраховані за допомогою двостороннього точного критерію Фішера та скориговані для вибірки малих груп за допомогою Bootstrap методу [2]. Кореляційні зв'язки між вибірками обчислювались за допомогою методу параметричної кореляції Пірсона. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості  $p \leq 0,05$ .

Робота виконана за кошти держбюджету в атестованій лабораторії клінічної імунології (свідоцтво про атестацію за № ПТ-194/20) та в клініко-біохімічній лабораторії Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (свідоцтво про атестацію № ПТ-201/20), видане ДП «Укрметрестандарт».

### Результати та їх обговорення

В ході обстеження 68 хворих на ТБ було виявлено, що токсичні реакції непереносимості ПТП спостерігалися у 60,3 % (41) хворих на ТБ легень, що проявлялося найчастіше гепатотоксичними реакціями — у вигляді підвищення рівнів АЛТ у 41,2 % (17) хворих, АСТ у 29,4 % (12) хворих, ГГТ у 39,7 % (16) хворих, ЛФ у 11,8 % (5) хворих, білірубину загального та прямого у 5,9 % (3) та 1,5 % (1) хворих; а також нефротоксичними реакціями у вигляді підвищення

рівнів креатиніну у 27,9 % (11) хворих, сечовини у 4,4 % (2) хворих (рис. 1). Відзначимо, що до початку протитуберкульозного лікування рівень зазначених показників у хворих був у межах нормальних значень.

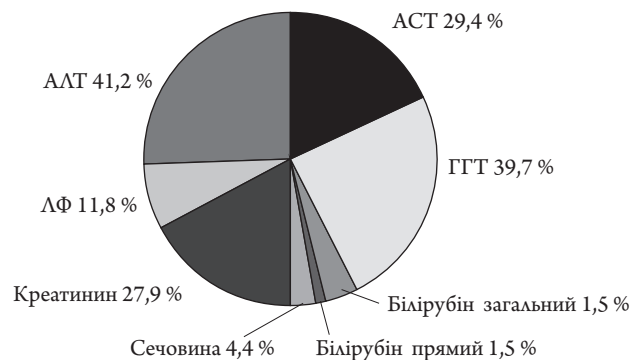


Рис. 1. Частота підвищення біохімічних показників крові у хворих на ТБ легень під дією ПТП.

Проаналізувавши значення біохімічних показників сироватки крові хворих чотирьох груп, виявилось, що у хворих на ТБ 1-ої групи (з алергічними реакціями) та хворих 4-ої групи (без токсичних / алергічних реакцій) вони не були суттєво змінені (табл. 1). Серед всіх хворих найбільше показників функції печінки було змінено у хворих 2-ої групи (з токсико-алергічними реакціями): АСТ та АЛТ (найвищі показники серед всіх хворих), загальний білірубін (порівняно з 4-ою групою), ГГТ та прямий білірубін (порівняно з 1-ої та 4-ої групами), ЛФ (порівняно з 1-ої групою). На відміну від них, у хворих з токсичними реакціями (3-тя група) порівняно з 4-ої групою були вищими показники функціонування печінки (ГГТ, прямий білірубін), нирок (креатинін) і особливо — ЛФ, збільшення активності якої майже завжди означає пошкодження або залучення до патологічного процесу печінки, жовчних шляхів або кісток (ознак ураження останніх не спостерігалось). Характерно, що рівень креатиніну в 3-ій групі був також вищим, ніж в 2-ій групі.

Отже, розвиток алергічних реакцій у частини хворих на ТБ (1-ша група) не супроводжувався токсичними реакціями з боку печінки або нирок, і, імовірно, перебігав як класична імунна реакція гіперчутливості I типу з характерними клінічними проявами. При цьому досліджені біохімічні показники були подібними таким в 4-ій групі хворих.

Біохімічні показники функції печінки були найвищими в 2-ій групі, що свідчило про їх негативну роль у формуванні алергічних реакцій (токсико-алергічних) на ПТП. В той же час токсичні нефропатії не мали окремого значення у хворих з токсико-алергічними реакціями (2-га група). Це дозволило припустити, з одного боку, про включення додаткових імунологічних / алергічних механізмів на фоні гепатотоксичних ПР. З іншого боку, не виключена участь імунологічних механізмів в патогенезі гепатопатій, які призводять до виникнення «замкнутого

Таблиця 1. Рівень біохімічних показників сироватки крові хворих в залежності від груп хворих на ТБ (М ± m)

Біохімічні показники сироватки крові	Діапазон референтних значень	Хворі на ТБ (n = 68)			
		1 група (А) (n = 12)	2 група (ТА) (n = 16)	3 група (Т) (n = 25)	4 група (n = 15)
АСТ (Од/л)	0 — 40,0	30,8 ± 3,9	97,5 ± 22,7***	49,2 ± 9,9	17,5 ± 0,8
АЛТ (Од/л)	0 — 40,0	23,2 ± 1,8	97,0 ± 24,4***	42,8 ± 7,1	17,2 ± 1,8
ГГТ (мкмоль/л)	10,0 — 71,0	26,4 ± 3,1	115,4 ± 33,2**	84,1 ± 21,5*	21,0 ± 2,0
Білірубін загальний (мкмоль/л)	3,5 — 20,5	9,1 ± 0,8	12,5 ± 2,4*	10,1 ± 0,8	7,2 ± 0,5
Білірубін прямий (мкмоль/л)	0 — 5,1	3,0 ± 0,1	5,7 ± 1,1**	4,8 ± 0,4**	2,9 ± 0,3
Сечовина (ммоль/л)	2,5 — 8,3	4,8 ± 0,4	5,4 ± 0,5	4,9 ± 0,4	4,4 ± 0,3
Креатинін (мкмоль/л)	44,0 — 115,0	79,8 ± 5,8	83,9 ± 5,3	97,0 ± 3,7**	76,8 ± 3,6
Лужна фосфатаза (Од/л)	100,0 — 290,0	133,7 ± 16,0	228,9 ± 27,9*	253,5 ± 30,2**	162,9 ± 8,1

Примітки: ♦ — різниця між показником 1-ої групи з показником 2-ої або 3-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); # — різниця між показником 2-ої групи з показником 3 групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); \* — різниця між показником 4-ої групи з показником 1-ої, 2-ої або 3-ої груп хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ).

кола»: токсична гепатопатія запускає додаткові імунологічні / алергічні реакції, які не виключають розвиток імунної гепатопатії.

З метою визначення клітинної гіперчутливості до ПТП *in vitro* був визначений відсоток позитивних реакцій за лабораторними тестами РСЕ та ІМА у відповідь на безпосередню дію ПТП першого ряду у хворих чотирьох груп.

РСЕ може використовуватись в медичній практиці для діагностики *in vitro* непереносимості алергенів, в тому числі медикаментозної непереносимості [19, 20]. РСЕ базується на здатності еритроцитів 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 [8]. Особливе місце в цих процесах можуть займати реакції за участю імунних комплексів (ІК), які містять алергени, в тому числі — гаптени. При цьому участь еритроцитів в імунних реакціях може здійснюватись через взаємодію з антибілками і циркулюючими ІК (ЦІК) через вищезазначені

рецептори, а також через велику кількість поверхневих антигенів, які при проходженні по судинах печінки та селезінки адсорбуються на еритроцитах. При цьому еритроцити є не лише пасивними носіями антигену, але й однією з головних мішеней атаки імунної системи.

Частота позитивних тестів РСЕ на ізоніазид та етамбутол у хворих суттєво відрізнялася між групами з наявністю ознак гіперчутливості до ПТП ( $p < 0,05$ ) і була суттєво вищою в 1-ій та 2-ій групах хворих (відносно відповідних показників в 3-ій та 4-ій групах) (рис. 2). На препарат рифампіцин частота позитивних реакцій не відрізнялась між групами, але спостерігалась більше, ніж у половини хворих всіх груп, що могло бути обумовлено безпосереднім токсичним впливом рифампіцину на еритроцити, тобто неімунологічними механізмами активації імунокомпетентних клітин.

Отже, за результатами РСЕ при наявності клінічних ознак гіперчутливості до ПТП частота позитивних реакцій на ізоніазид та етамбутол у хворих на ТБ легень 1-ої та 2-ій груп була суттєво вищою.

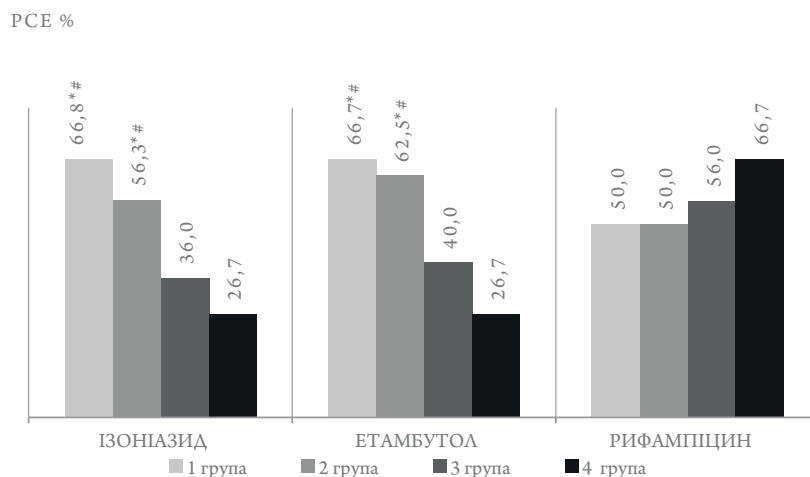
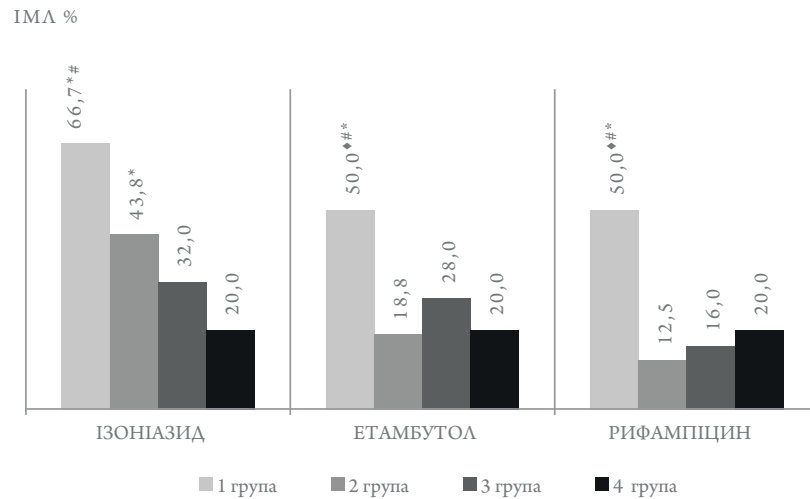


Рис. 2. Частота клітинних реакцій гіперчутливості на ПТП першого ряду за лабораторними тестами РСЕ у хворих на ТБ легень в залежності від груп хворих.

Примітки: \* — різниця між показником 1-ої та 2-ої групи з показником 4-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); # — різниця між показником 1-ої та 2-ої групи з показником 3-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 3. Частота клітинних реакцій гіперчутливості на препарати першого ряду за лабораторними тестами ІМЛ у хворих на ТБ легень в залежності від груп хворих.**

Примітки: ♦ — різниця між показником 1-ої групи з показником 2-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); # — різниця між показником 1-ої групи з показником 3-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); \* — різниця між показником 1-ої та 2-ої груп з показником 4-ої групи хворих на ТБ статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ).

Для підтвердження імунологічного механізму активації лімфоцитів був проведений тест ІМЛ з ПТП (рис. 3). За результатами цього тесту, лімфоцити хворих 1-ої групи були сенсibilізованими до всіх трьох препаратів, а в 2-ій групі — тільки до ізоніазиду. Причому до рифампіцину та етамбутолу найбільш сенсibilізованими були клітини хворих 1-ої групи, а на ізоніазид так реагували лімфоцити 1-ої групи та 2-ої групи обстежених. В 1-ій групі хворих з ознаками алергічних реакцій на ПТП сумарно на три препарати першого ряду частота позитивних реакцій була вірогідно вищою майже в два рази ( $p < 0,05$ ) по відношенню до інших трьох груп, включаючи хворих 2-ої групи. Лімфоцити хворих 3-ої та 4-ої груп переважно не були сенсibilізованими до ПТП.

Отже, більш інтенсивна сенсibilізація лімфоцитів до трьох препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, етамбутолу) в реакції ІМЛ у хворих на ТБ 1-ої групи, проти сенсibilізації до одного ізоніазиду в 2-ій групі, могла свідчити про більш виражені механізми активації лімфоцитів до ПТП у хворих на ТБ з наявністю лише алергічних проявів непереносимості ПТП. Натомість у хворих з токсико-алергічними реакціями (2-га група) превалюючим може бути інший механізм, оскільки сенсibilізація лімфоцитів у хворих 2-ої групи була значно слабшою.

Також був вивчений рівень триптази в сироватці крові хворих на ТБ. З'ясувалось, що частота підвищення вмісту триптази у хворих з наявністю проявів алергічних реакцій на ПТП в 1-ій та 2-ій групах була достовірно вища, ніж у хворих 3-ої та 4-ої груп (табл. 2). Найбільш

**Таблиця 2. Вміст триптази в сироватці крові та частота її підвищення у хворих на ТБ легень в залежності від груп хворих ( $M \pm m$ )**

Показник тесту / [діапазон референтних значень від 0,0 до 8,0 (нг/мл)]	Хворі на ТБ (n = 68)							
	1 група (А) (n = 12)		2 група (ТА) (n = 16)		3 група (Т) (n = 25)		4 група (n = 15)	
	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m
Частота підвищення рівня триптази (%)	5	41,6*	12	75,0**	0	0	2	13,3
Триптаза (нг/мл)	5,1 ± 0,9		11,2 ± 2,7**		2,7 ± 0,5		3,5 ± 1,0	

Примітки: # — різниця між показником 1-ої або 2-ої групи з показником 3 групи хворих статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); \* — різниця між показником 2-ої групи з показником 4-ої групи хворих статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); \*\* — різниця між показником 2-ої групи хворих з показником 1-ої, 3-ої або 4-ої групи статистично значима за тестом Краскела-Уолеса ( $p < 0,05$ ); n<sup>1</sup> — кількість хворих з певними змінами.

**Таблиця 3. Вміст ІgЕ в сироватці крові та частота його підвищення у хворих на ТБ легень в залежності від груп хворих ( $M \pm m$ )**

Показник тесту / [діапазон референтних значень від 0 до 110 (МОА/мл)]	Хворі на ТБ (n = 68)							
	1 група (А) (n = 12)		2 група (ТА) (n = 16)		3 група (Т) (n = 25)		4 група (n = 15)	
	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m	n <sup>1</sup>	M ± m
Частота підвищення рівня ІgЕ (%)	8	66,7*	8	50,0	11	44,0	6	40,0
ІgЕ (МОА/мл)	206,5 ± 38,7**		112,0 ± 30,6		126,8 ± 31,6		103,8 ± 24,1	

Примітки: \* — різниця між показником 1-ої групи з показником 3-ої і 4-ої груп хворих статистично значима за точним критерієм Фішера ( $p < 0,05$ ); \*\* — різниця між показником 1-ої групи хворих з показником 4-ої групи статистично значима за тестом Краскела-Уолеса ( $p < 0,05$ ); n<sup>1</sup> — кількість хворих з певними змінами.

високий рівень триптази спостерігався у хворих 2-ої групи з наявністю токсико-алергічних проявів, що підтверджувалося і більш високою частотою підвищення цього показника ( $p < 0,05$ ).

Це свідчило на користь імунної активації опасистих клітин та базофілів у хворих 1-ої та 2-ої групи під впливом ПТП, оскільки триптаза є визнаним маркером активації опасистих клітин (так звана «патохімічна» стадія алергічних реакцій), що в типових випадках супроводжує анафілаксію та мастоцитоз [28].

Для з'ясування імунологічної складової активації опасистих клітин та базофілів був проаналізований рівень IgE сироватки крові пацієнтів (табл. 3). Виявилось, що частота підвищення даного показника в 1-ій групі вірогідно відрізнялася лише від пацієнтів 4-ої групи. Рівень IgE сироватки крові вірогідно вищий був теж у пацієнтів 1-ої групи ( $p < 0,05$ ), що підкреслювало найбільш вагому роль реакцій гіперчутливості негайного типу у хворих саме цієї групи.

Наявність залежності підвищеного рівня триптази та підвищеного рівня IgE підтвердилася лише в 1-ій групі пацієнтів з алергічними проявами на ПТП за допомогою коефіцієнту кореляції Пірсона, що дорівнював  $r = 0,867$ ,  $p < 0,001$ . Посилення виділення триптази у пацієнтів 2-ої групи з токсико-алергічними проявами скоріш за все мало не-IgE-опосередковану природу, оскільки не було встановлено кореляції між цими показниками ( $r = 0,070$ ,  $p < 0,869$ ).

Таким чином, виявлено значиму різницю між рядом імунологічних показників у хворих на ТБ легень при розвитку алергічних та токсико-алергічних реакцій на ПТП.

### Висновки

Наявність клінічних ознак алергії до ПТП у хворих на ТБ 1-ої та 2-ої груп обумовлює формування подібних

лабораторних ознак: підвищений рівень триптази та IgE сироватки крові, який свідчить на користь активації опасистих клітин та базофілів під впливом ПТП; суттєво вищу частоту позитивних реакцій РСЕ (на ізоніазид і етамбутол) та ІМЛ (на ізоніазид), що віддзеркалює стан сенсibiliзації до ПТП.

Імунний статус хворих на ТБ з алергічними проявами на прийом ПТП без токсичних реакцій (1-ша група) відрізняється від такого у хворих з токсико-алергічними реакціями (2-га група) більш вираженими лабораторними ознаками реакцій гіперчутливості негайного типу до ПТП: підвищенням рівня IgE сироватки крові з прямим кореляційним зв'язком з рівнем триптази, більш інтенсивною сенсibiliзацією лімфоцитів до трьох препаратів (рифампіцину, ізоніазиду, етамбтолу) в реакції ІМЛ, що свідчить про більш виражені механізми активації лімфоцитів до ПТП.

Імунологічні реакції у хворих на ТБ з токсико-алергічними реакціями (2-га група) мають ряд відмінностей, які не характерні для хворих 1-ої групи з алергією: значно слабша сенсibiliзація лімфоцитів у хворих до ПТП (тільки до ізоніазиду в реакції ІМЛ), відсутність кореляційного зв'язку підвищення рівня IgE сироватки крові з рівнем триптази, що свідчить про генез інших механізмів гіперчутливості до ПТП (можливо, псевдоалергічних) у таких хворих.

На формування токсико-алергічних проявів непереносимості ПТП у хворих (2-га група) впливають, переважно, порушення функції печінки (відмічений більш високий рівень сироваткових печінкових проб), що свідчить про провідний токсичний ефект ПТП у таких пацієнтів. В той же час токсичні нефропатії не мають окремого значення у хворих з алергічними реакціями (1-ша і 2-га групи пацієнтів).

## ОТЛИЧИЯ В ИММУНОЛОГИЧЕСКОМ СТАТУСЕ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ПРИ РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ И ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Ю. А. Матвиенко, Е. М. Рекалова, О. Р. Панасюкова, В. Н. Жадан, С. Г. Ясырь, А. В. Тараненко, М. П. Буденная

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, Украина

**Резюме. Цель исследования:** установить различия в иммунологическом статусе больных туберкулезом легких при развитии аллергических и токсико-аллергических побочных реакций при лечении противотуберкулезными препаратами.

**Методы и материалы исследования.** Был проведен анализ данных обследования 68 больных туберкулезом легких (ТБ), проходивших стационарное лечение в Государственном учреждении «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Средний возраст больных составлял  $(38,2 \pm 1,8)$  лет (от 19 до 76 лет). Всем больным в начале лечения в клинике комплексное обследование: клиническое, рентгенологическое, лабораторное (общие анализы крови и мочи, определение в крови уровней билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевины, креатинина, глюкозы), микробиологическое, иммунологическое (определение уровня сывороточной триптазы, общего IgE, реакция ингибции миграции лимфоцитов (ИМЛ) и оценка скорости седиментации эритроцитов (РСЕ) с противотуберкулезными препаратами (ПТП) первого ряда (рифампицин, изониазид и етамбутол).

**Выводы.** В ходе исследования выявлена значительная разница между рядом иммунологических показателей у больных туберкулезом легких при развитии аллергических и токсико-аллергических реакций на ПТП. Наличие клинических признаков аллергии к ПТП у больных туберкулезом обуславливает формирование: повышенного уровня триптазы и IgE сыворотки крови, что свидетельствует в пользу активации тучных клеток и базофилов под влиянием ПТП; существенно более высокую частоту положительных реакций РСЕ (на изониазид

и этамбутол) и ИМА (на изониазид), что отражает состояние сенсибилизации к ПТП. Иммунологический статус больных туберкулезом с аллергическими проявлениями на прием ПТП (без токсических реакций) отличается от такового у больных с токсико-аллергическими реакциями более выраженными лабораторными признаками реакций гиперчувствительности немедленного типа к ПТП. Иммунологические реакции у больных туберкулезом с токсико-аллергическими реакциями имеют ряд отличий, которые не характерны для больных с аллергией: значительно более слабую сенсибилизацию лимфоцитов к ПТП (только к изониазиду в реакции ИМА), отсутствие корреляционной связи уровня IgE сыворотки крови с уровнем триптазы, что свидетельствует о генезе иных механизмов гиперчувствительности к ПТП (возможно, псевдоаллергических) у таких больных. На формирование токсико-аллергических проявлений непереносимости ПТП влияют, преимущественно, нарушения функции печени, что свидетельствует о ведущем токсическом эффекте ПТП у таких больных.

**Ключевые слова:** аллергические реакции, иммунологические показатели, клеточная гиперчувствительность, противотуберкулезные препараты, токсико-аллергические реакции, туберкулез легких.

## DIFFERENCES IN THE IMMUNOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC AND TOXIC-ALLERGIC ADVERSE REACTIONS DURING TREATMENT WITH ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

Yu. O. Matvienko, O. M. Rekalova, O. R. Panasyukova, V. M. Zhadan, S. G. Yasir, A. V. Taranenko, M. P. Budyonna  
State Organization «Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Abstract. The aim of the study:** to establish differences in the immunological status of patients with pulmonary tuberculosis (TB) in the development of allergic and toxic-allergic adverse reactions during treatment with anti-tuberculosis drugs.

**Materials and methods of research.** An analysis of the examination data of 68 patients with pulmonary TB who underwent inpatient treatment at the State Organization «Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine». The mean age of patients was (38.2 ± 1.8) years (19 to 76 years). At the beginning of inpatient treatment in the clinic all patients underwent a complex examination: clinical, radiological, laboratory (general blood and urine tests, with blood levels of bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), urea, creatinine, glucose), microbiological, immunological (determination of serum tryptase level, total IgE level, lymphocyte migration inhibition (LMI) reaction and assessment of erythrocyte sedimentation rate (ERS) to first-line antitubercular drugs (ATD) (rifampicin, isoniazid and ethambutol)).

**Conclusions.** The study revealed a significant difference between a number of immunological parameters in patients with pulmonary TB in the development of allergic and toxic-allergic reactions to ATD. The presence of clinical signs of allergy to ATD in patients with TB causes the formation of: elevated serum levels of tryptase and IgE, which indicates the activation of mast cells and basophils under the influence of ATD; significantly higher frequency of positive reactions of ERS (to isoniazid and ethambutol) and LMI (to isoniazid) — which reflects the state of sensitization to ATD. The immune status of patients with TB with allergic manifestations to ATD (without toxic reactions) differs from that in patients with toxic-allergic reactions with more pronounced laboratory signs of immediate hypersensitivity reactions to ATD. Immunological reactions in patients with TB with toxic-allergic reactions have a number of differences that are not typical for patients of group 1 with allergies: significantly lower lymphocyte sensitization in patients with ATD (only to isoniazid in LIM), lack of correlation of IgE serum levels with tryptase levels — indicating the genesis of other mechanisms of hypersensitivity to ATD (possibly pseudoallergic) in such patients. The formation of toxic-allergic manifestations of intolerance to ATD is influenced mainly by liver dysfunction, which indicates a leading toxic effect of ATD in such patients.

**Key words:** allergic reactions, immunological parameters, cellular hypersensitivity, anti-tuberculosis drugs, toxic-allergic reactions, pulmonary tuberculosis.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Бібліотека «Здоров'я України». Електронний довідник з алергології. Протоколи надання медичної допомоги дорослим, хворим на алергічні захворювання. 2021. Режим доступу: <http://www.dovidnyk.org/dir/17/100/1085.html> (дата звернення: 24.06.2022).
2. Бутстреп, малые выборки, применение в анализе данных. StatSoft. Режим доступу: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh/> (дата звернення: 24.06.2022).
3. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/Віл-інфекція/СНІД). Методичний посібник. Фещенко ЮІ, Черенко ОС, та ін.: МОЗ України, НАМН України, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України; 2016. 79 с.
4. Заиков СВ, Дмитриева ЕМ. Лікарська алергія при анестезіологічних втручаннях. «Новости медицины и фармации». 2010;11–12:331–332.
5. Ковальчук АВ, и др. Иммунология: практикум: учебное пособие. Kursak.net. 2010. Режим доступу: <http://kursak.net/immunologiya-praktikum-ucheb-posobie-kovalchuk-l-v-i-dr-2010/> (дата звернення: 24.06.2022).
6. Каганович ДИ, Анисичкина ЗФ. Эритрограммы как метод выявления наличия малых концентраций химических веществ в организм подростков. Гигиена и профзаболевания. 1972:131–134.
7. Кайдашев ИП. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей. Киев: Медкнига. 2016. 288 с.

### REFERENCE

1. Biblioteka "Zdorov'ia Ukrainy". Elektronnyi dovidnyk z alerholohii. Protokoly nadannia medychnoi dopomohy doroslym, khvorym na alerhichni zakhvoriuvannia (Electronic handbook on allergology. Protocols for providing medical care to adults suffering from allergic diseases). 2021. Available from: <http://www.dovidnyk.org/dir/17/100/1085.html> (last accessed 26.06.2022).
2. Butstrepe, malye vyboroky, prymerenye v analize dannykh (Bootstrap, small samples, application in data analysis). StatSoft. Available from: <http://statistica.ru/theory/metod-butstrepa-i-ego-primenenie-v-sovremennom-analize-dannykh/> (last accessed 26.06.2022).
3. Vedennia pobichnykh reaktzii pid chas likuvannia khvorykh na tuberkuloz ta ko-infektsiiu (tuberkuloz/Vil-infektsiia/SNID) (Management of adverse reactions in the treatment of patients with tuberculosis and co-infection (tuberculosis / HIV / AIDS)). Metodichnyi posibnyk. Feshchenko YuI, Cherenko OS, ta in.: MOZ Ukrainy, NAMN Ukrainy, DU «Natsionalnyi instytut ftyziatrii i pulmonolohii im. F. H. Yanovskoho NAMN Ukrainy; 2016. 79 c.
4. Zaikov SV, Dmytriieva EM. Likarska alerhiia pry anesteziolohichnykh vtruchanniakh (Drug allergy during anesthetic interventions). «Novosti medytsyny y farmatsyy». 2010;11–12:331–332.
5. Kovalchuk LV, y dr. Ymmunolohiya: praktykum: uchebnoe posobyie (Immunology: workshop: textbook). Kursak.net. 2010. Available from: <http://kursak.net/immunologiya-praktikum-ucheb-posobie-kovalchuk-l-v-i-dr-2010/> (last accessed 26.06.2022).

8. Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Тлустова ТВ, Зінченко АО. Використання методу седиментації еритроцитів для діагностики непереносимості протитуберкульозних препаратів у хворих на туберкульоз легень. Астма та алергія. 2020;2:57–66. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-2-57-66.
9. Давидович ОВ, та ін. Медикаментозна хвороба як наслідок впливу лікарських засобів. Рациональна ФармакоТерапія. 2009;2 (11):48–50.
10. Мишин ВЮ, Чуканов ВИ, Григорьев ЮГ. Побочное действие протитуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М.: Изд-во «Компьютербург». 2004. 208 с. Режим доступа: <https://ftiza.su/pobochnoe-deystvie-protivotuberkuleznyih-preparatov/> (дата звернення: 24.06.2022).
11. 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.
12. Наказ МОЗ України від 27.12.2006 № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування». Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20061227\\_898.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_898.html) (дата звернення: 24.06.2022).
13. Обробка результатів багаторівневих експериментів. Режим доступу: [https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka\\_rezultativ\\_bagatorivnevih\\_eksperimentiv](https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimentiv) (дата звернення: 24.06.2022).
14. Побічні реакції від протитуберкульозних препаратів. USAID — Україна. Режим доступу: <http://ftiziatri.org.ua/ftiziatriorgua/docsis/19.pdf> (дата звернення: 24.06.2022).
15. Пухлик БМ, Викторов АП, Зайков СВ Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. Львів: Медицина світу. 2008. 108 с.
16. Фещенко ЮІ, та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. Укр. пульмонол. журн. 2008;4:8–13.
17. Ковальчук ЛВ, и др. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. Изд-во Российского гос. Мед. Ун-та. Москва: РГМУ, 2001. 81 с.
18. Мельник ВМ, та ін. Ситуація з рецидивами туберкульозу легень: погляд українських учених. Інфузія & Хіміотерапія. 2021;1:22–27. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-1-22-27.
19. Солошенко ЕМ, Шевченко ЗМ, Ярмач ТП. Спосіб виявлення сенсibilізації до лікарських засобів. Пат. № 134321, UA, МПК G01N33/48 /– 3. u 201812417, опубл. 10.05.2019. Бюл. № 9.
20. 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.
21. Спосіб терапії хворих на алергію до медикаментів: пат. 48371 Україна. № 2001042588; заяв. 18.04.2001; опубл. 15.08.2002, Бюл. № 8 (кн. 1). 1 с.
22. 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.
23. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Опанасенко МС. Неэффективное лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. Київ: Видавництво Лира-К; 2019. 246 с.
24. Окусок ОМ, та ін. Функціональні порушення печінки у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень. Інфекційні хвороби. 2017;4 (90):23–29.
25. Лебедюк ММ, та ін. Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури). Дерматовенерологія. Косметологія. Сексopatологія. 2015;3–4:82–88.
26. Laroche D, et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. Anesthesiology. 1991;75:945–949.
27. Middleton's Allergy Essentials: © Elsevier Inc. 2017. 409 p.
28. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med. 1987;316(26):1622–6.
29. Wade OL, Beelley L. Adverse reactions to drugs. 2nd ed. Butterworth — Heinemann. London. 1976. 240 c.
30. WHO operational handbook on tuberculosis. Модуль 2: скринінг — систематичний скринінг на туберкульоз. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
31. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 update. WHO. Geneva: WHO Press. 2016. 61 p.
32. Zaikov S, Bogomolov A, Grishilo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. Allergy. 2019;74:749–749.
6. Kahanovych DY, Anysychkyna ZF. Erythrograms kak metod vyiavleniya vliyaniya mal'kikh kontsentratsiyi khymicheskikh veshchestv na orhanyzm podrostkov (Erythrograms as a method for detecting small concentrations of chemicals on the body of adolescents). Hyhyena y profzabolevaniya. 1972:131–134.
7. Kaidashev YP. Hyperchustvytelnost k lekarstvennym preparatam: rukovodstvo dlia vrachei (Hypersensitivity to Drugs: A Guide for Physicians). Kyev: Medknyha. 2016. 288 s.
8. Matviienko YuO, Rekalova OM, Tlustova TV, Zinchenko AO. Vykorystannia metodu sedymentatsii erytrotsytiv dlia diahnostryky neperenosymosti protytuberkuloznykh preparativ u khvorykh na tuberkuloz lehen (The use of erythrocyte sedimentation method for the diagnosis of intolerance to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis). Asthma and allergy. 2020;2:57–66. DOI: 10.31655/2307-3373-2020-2-57-66.
9. Davydovych OV, ta in. Medykamentozna khvoroba yak naslidok vplyvu likarskykh zasobiv (Medicinal disease as a consequence of the influence of medicines). Ratsionalna FarmakoTerapiia. 2009;2 (11):48–50.
10. Myshyn VYu, Chukanov VY, Hryhorev YuH. Pobochnoe deistvyie protyvtuberkuleznykh preparatov pry standartnykh y yndyvydualyzovanykh rezhymakh khymyoterapyi (Side effects of anti-tuberculosis drugs in standard and individualized chemotherapy regimens). M.: Yzd-vo «Kompiuterburh». 2004. 208 s. Available from: <https://ftiza.su/pobochnoe-deystvie-protivotuberkuleznyih-preparatov/> (last accessed 26.06.2022).
11. Nakaz MOZ Ukraini vid 30.12.2015 № 916 «Pro zatverdzhennya ta vprovadzhenyia mediko-tekhnologichnih dokumentiv zi standartizatsii medichnoi dopomogi pri medykamentoznij alergii, vkluchayuchi anafilaksiiu» (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.
12. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.12.2006 № 898 «Pro zatverdzhennia Poriadku zdiisnennia nahladiu za pobichnyimi reaktsiiamy likarskykh zasobiv, dozvolenykh do medychnoho zastosuvannia (On the approval of the Procedure for supervision of adverse reactions of medicinal products approved for medical use)» Available from: [www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20061227\\_898.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_898.html) (last accessed 26.06.2022).
13. Obrobka rezultativ bahatorivnevnykh eksperymentiv (Processing the results of multilevel experiments). Available from: [https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka\\_rezultativ\\_bagatorivnevnykh\\_eksperymentiv](https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevnykh_eksperymentiv) (last accessed 26.06.2022).
14. Pobichni reaktsii vid protytuberkuloznykh preparativ (Adverse reactions from anti-tuberculosis drugs). USAID — Ukraina. Available from: <http://ftiziatri.org.ua/ftiziatriorgua/docsis/19.pdf> (last accessed 26.06.2022).
15. Pukhlyk BM, Vyktorov AP, Zaikov SV. Lekarstvennaia allergiia y pobochnye efekty lekarstvennykh sredstv v allerholohy (Drug allergy and side effects of drugs in allergology). Lviv: Medytyna svitu. 2008. 108 s.
16. Feshchenko Yul, ta in. Reyestratsiia pobichnykh reakcij protytuberkul'oznykh 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.
17. Kovalchuk LV, y dr. Sistema tsytokynov, komplementa y sovremennyye metody immunnogo analiza (System of cytokines, complement and modern methods of immune analysis). Yzd-vo Rossyiskoho hos. Med. Un-ta. Moskva: RHMU, 2001. 81 s.
18. Melnyk VM, ta in. Sytuatsiia z retsydyvamy tuberkulozu lehen: pohliad ukrainskykh uchenykh (Situation with pulmonary tuberculosis relapses: look of the Ukrainian scientists). Infusion & chemotherapy. 2021;1:22–27. DOI: 10.32902/2663-0338-2021-1-22-27.
19. Soloshenko EM, Shevchenko ZM, Yarmak TP. Sposib vyiavlenyia sensibilizatsii do likars'kikh zasobiv (A method of detecting sensitization to drugs). Pat. № 134321, UA, МПК G01N33/48 /– Z. u 201812417, opubl. 10.05.2019. Byul. № 9.
20. Soloshenko EM, Kondakova HK, Shapovalova OV. Shchodo mozhyvoi uchasti erytrotsytiv u rozvytku immunnykh reaktsii (Regarding the possible involvement of erythrocytes in the development of immune responses). Dermatolohiia ta venerolohiia. 2019;3(85):8–12. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-3-8-12.
21. Sposib terapii khvorykh na alerhiu do medykamentiv (Method of therapy for patients allergic to medicines): pat. 48371 Ukraina. № 2001042588; zaiavl. 18.04.2001; opubl. 15.08.2002, Biul. № 8 (kn. 1). 1 s.
22. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (visokospeetsializovanoi) 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. Kiiiv; 2014. 128 s.
23. 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). Kiiiv: Vidavnictvo Lira-K; 2019. 246 s.
24. Okusok OM, ta in. Funktsionalni porushennia pechinky u khvorykh z upershe diahnostovanyim tuberkulozom lehen (Functional liver disorders in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis). Infektsiini khvoroby. 2017;4 (90):23–29.
25. Lebediuk MM, ta in. Shkiri pobichni reaktsii ta yikh korektsiia u patsiiientiv na tli priyomu protytuberkuloznykh preparativ (ohliad literatury) (Skin adverse reactions and their correction in patients taking antituberculosis drugs (literature review)). Dermatovenerolohiia. Kosmetolohiia. Seksopatolohiia. 2015;3–4:82–88.
26. Laroche D, et al. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. Anesthesiology. 1991;75:945–949.
27. Middleton's Allergy Essentials: © Elsevier Inc. 2017. 409 p.
28. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. N Engl J Med. 1987;316(26):1622–6.



29. Wade OL, Beelley L. Adverse reactions to drugs. 2nd ed. Butterworth — Heinemann. London. 1976. 240 s.
30. WHO operational handbook on tuberculosis. Modul 2: skrynih — systematychnyi skrynih na tuberkuloz (Module 2: screening — systematic screening for tuberculosis). Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
31. WHO treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. 2016 update. WHO. Geneva: WHO Press. 2016. 61 p.
32. Zaikov S, Bogomolov A, Grishilo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. Allergy. 2019;74:749–749.

**Відомості про авторів****Ю. О. Матвієнко**

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,  
канд. біол. наук, старш. наук. співроб.  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

**О. М. Рекалова\***

Завідуюча лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,  
Доктор мед. наук, старш. наук. співроб.  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5803-2986>

**О. Р. Панасюкова**

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,  
канд. мед. наук.  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2947-9871>

**В. М. Жадан**

Старш. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»,  
канд. біол. наук, старш. наук. співроб.  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9790-9103>

**С. Г. Ясирь**

Мол. наук. співроб. лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-9758-174X>

**А. В. Тараненко**

Лікар відділення діагностики хімо-резистентних форм захворювання на туберкульоз ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4039-6914>

**М. П. Бudyonna**

Завідуюча клінічної лабораторії ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАНУ»  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9692-0706>

**Information about authors****Yu. O. Matviienko**

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,  
PhD, SSW.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**O. M. Rekalova**

Chief of the laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».  
MD, PhD, SSW.  
10 M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**O. R. Panasyukova**

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,  
PhD.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**V. M. Zhadan**

Senior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»,  
PhD, SSW.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**S. G. Yasir**

Junior scientific worker laboratory of clinical immunology SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**A. V. Taranenko**

Doctor of the department of diagnostics of chemo-resistant forms of tuberculosis SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine»  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

**M. P. Budyonna**

Chief of the clinical laboratory SO «National Institute of Phthiology and Pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine».  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 27.06.2022 р.

Прийнято до друку / Accepted: 05.07.2022 р.