

ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ АЛЕРГІЧНИХ ТА ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА МЕДИКАМЕНТИ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

О. Р. Панасюкова^{B,C,D}, Ю. О. Матвієнко^{*A,B,C,E,D}, О. М. Рекалова^{A,D,E,F}, В. М. Жадан^{B,E}, С. Г. Ясирь^B, А. В. Тараненко^B, М. П. Будьонна^B

ДУ «Національний інститут фізіатрії 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. 2023. № 2. С. 15–22*

Cited: *Asthma and allergy. 2023; 2, P. 15–22*

Резюме. Мета дослідження: визначити лабораторні маркери розвитку алергічних (АР) та токсико-алергічних побічних реакцій (ТАР) на медикаменти у хворих на туберкульоз легень для прогнозування їх розвитку.

Методи та матеріали дослідження. Був проведений аналіз даних обстеження 68 хворих на активний туберкульоз легень, середній вік ($38,2 \pm 1,8$) років, які були розподілені на 4 групи в залежності від наявності побічних реакцій на медикаменти. 1А групу склали 12 пацієнтів з клінічними ознаками алергії (А) та не підвищеними в крові показниками функції печінки; 2ТА групу — 16 осіб з ознаками алергії на фоні підвищених показників функції печінки, що розвинулись при лікуванні (токсико-алергічні реакції — ТА); 3Т групу — 25 осіб з підвищеними показниками функції печінки (токсичні (Т) реакції); 4БП групу — 15 пацієнтів без побічних (БП) реакцій на медикаменти. Всім хворим в динаміці проводилося стандартне клінічне, рентгенологічне, лабораторне, біохімічне, мікробіологічне, а також імунологічне обстеження з наступною комп'ютерною обробкою даних та статистичною обробкою з використанням ранжованих рядів даних.

Висновки. Визначено лабораторні маркери (лімфоцитарний коефіцієнт — ЛК та лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт — ЛПК) розвитку АР та ТАР на медикаменти у хворих на туберкульоз. Зниження ЛК, розрахованого для CD3+, CD8+, нижче 1 ум. од. і ЛК, розрахованого для CD4+ або CD19+, нижче 0,5 ум. од. підтверджує розвиток АР у хворих з клінічними проявами алергії. При відсутності зниження ЛК за умови наявності у хворого клінічних ознак алергії можливо діагностувати розвиток ТАР. Зростання ЛК для CD16+56+ вище 1,0 ум. од. є свідченням розвитку токсичних реакцій. Зниження ЛПК (розрахованого для CD3+, CD4+, CD8+ або CD19+) нижче 2,5 ум. од. можливо використовувати в якості маркера ТАР.

Ключові слова: лабораторні маркери, побічні реакції на медикаменти, алергічні реакції, токсико-алергічні реакції, туберкульоз легень.

Вступ. Проблема медикаментозної алергії на проти-туберкульозні препарати (ПТП) залишається актуальною у зв'язку з інтенсивним використанням препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз (ТБ). Захворюваність на нього в Україні залишається високою та, за даними доповідного довіськового 2019 року, дорівнювала 49,2 на 100 тисяч населення [1]. В той же час застосування декількох ПТП при лікуванні хворих часто призводить до їх токсичної дії (переважно, гепатотоксичної) та розвитку на цьому фоні алергії з формуванням так званих токсико-алергічних реакцій [11].

На цей час існують лабораторні біомаркери для прогнозування реакцій гіперчутливості, а саме — визначення в крові рівня триптази, специфічного IgE, тесту трансформації лімфоцитів з алергенами, гістологічного дослідження біоптатів органів, а також дерматологічні тести, епікутанне тестування і, за певних обставин, провокацій-

ні тести [12]. Ефективним інструментом для діагностики алергії на лікарські препарати виявився тест активації базофілів, в якому за допомогою проточної цитометрії оцінюють експресію CD63 позитивних клітин, який дозволяє діагностувати несприятливі реакції на антибіотики у 49 % пацієнтів з гіперчутливістю, з високою специфічністю тесту до нестероїдних протизапальних засобів (92 %) [14]. Однак такі тести не завжди доступні та стосуються діагностування суто алергічних реакцій.

Раніше нами було встановлено, що наявність клінічних ознак алергії до ПТП обумовлює формування подібних лабораторних ознак у хворих з алергічними (АР) та токсико-алергічними реакціями (ТАР) (тобто з клінічними ознаками алергічних реакцій при наявності підвищення лабораторних показників функції печінки), а саме: підвищений рівень триптази та IgE сироватки крові, які свідчать на користь активації небезпечних клітин базофілів [4]. При цьому у хворих з АР зареєстрований суттєво вищий рівень IgE, а у хворих з ТАР — вищий рівень триптази без підвищення рівня IgE, що може бути обумовлено

різними патогенетичними механізмами формування алергічних та токсико-алергічних реакцій (не виключено, що останні мають псевдо-алергічний механізм розвитку).

В той же час у хворих на активний ТБ легень розвиток АР сприяє гальмуванню активності загального пулу Т-лімфоцитів, їх субпопуляцій, В-лімфоцитів, натуральних кілерів, що є негативним фактором і може привести до формування анергії імунітетів [8]. Тоді як у пацієнтів з ТАР спостерігається поглиблення імунітологічного дисбалансу з підвищенням активності запального процесу без ознак гальмуючого впливу на лімфоцити і фагоцити крові.

Отже, у хворих з активним ТБ легень розвиток ТАР має інші імунітологічні ознаки, ніж у хворих з чисто АР, хоча за клінічними симптомами такі відмінності не є очевидними.

Розробка критеріїв для прогнозування розвитку алергічних або токсико-алергічних реакцій на підставі результатів лабораторних досліджень може допомогти уникнути важких побічних станів при лікуванні хворих на ТБ.

Метою роботи було визначити лабораторні маркери розвитку алергічних та токсико-алергічних побічних реакцій на медикаменти у хворих на ТБ легень для прогнозування їх розвитку шляхом комп'ютерної обробки результатів імунітологічних та біохімічних досліджень.

Матеріали та методи

Був проведений аналіз даних обстеження 68 хворих на ТБ легень, які проходили стаціонарне лікування у Державній установі «Національний інститут фізичної та 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 було встановлено у 77 % (52) хворих, рецидиву ТБ — у 23 % (16) осіб. У 54 % (37) хворих були наявні деструктивні процеси в легенях, у 45 % (31) осіб — інфільтративні, у 41 % (28) хворих — десиміновані, у 3 % (2) осіб — вогнищеві, у 11 % (7) обстежених — інші форми ТБ. Хворим згідно уніфікованого клінічного протоколу [10], призначалась стандартна чотирьохкомпонентна схема лікування, яка включала ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол.

В залежності від наявності клінічних та лабораторних ознак токсичних та алергічних реакцій до ПТП обстежені хворі були поділені на 4 групи. В 1А групу увійшли 12 пацієнтів з клінічними ознаками алергічних (А) реакцій (та не підвищеними показниками в крові функції печінки); в 2ТА групу — 16 пацієнтів з клінічними ознаками алергічних реакцій при наявності лабораторних ознак токсичних реакцій (підвищеними показниками в крові функції печінки), або токсико-алергічних (ТА); в 3Т групу — 25 пацієнтів з ознаками токсичних (Т) реакцій

(з підвищеними показниками в крові функції печінки та без клінічних ознак алергічних реакцій); в 4БП групу (без побічних реакцій) — 15 хворих на ТБ без клініко-лабораторних ознак побічних реакцій до ПТП. У якості контролю були досліджені відповідні показники 16 умовно здорових осіб, середній вік $(36,5 \pm 2,2)$ років.

Всім хворим в динаміці проводилося стандартне клінічне, рентгенологічне, лабораторне, біохімічне (з визначенням в крові рівнів білірубину, аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ), сечовини, креатиніну) [6], мікробіологічне, а також комплексне імунітологічне обстеження з наступною комп'ютерною обробкою даних, яка дозволила розрахувати найбільш раціональні показники, використані як маркери активності різних реакцій організму за участю імунної системи. Для їх розрахунку використовувались ранжовані ряди даних з однаковою кількістю рангів, які дорівнювали 5.

Для обчислення абсолютного вмісту в крові окремих популяцій лімфоцитів користувалися показниками лейкограми, визначеними на геманалізаторі АВХ-mscros 60, Франція.

При комплексному імунітологічному дослідженні визначали вміст Т-лімфоцитів, їх основних субпопуляцій та В-лімфоцитів периферичної крові на проточному цитофлюориметрії FACS Calibur (Канада) шляхом їх фенотипування моноклональними антитілами до поверхневих мембранних диференціювальних антигенів (BD, США): CD3⁺19⁻ (пан Т-клітини), CD4⁺8⁻ (Т-хелпери/індуктори), CD4⁻8⁺ (Т-супресори/цитотоксичні), з розрахуванням імунорегуляторного індексу ($IP1 = CD4^+/CD8^+$) [3], а також CD3⁻16⁺56⁺ (натуральні кілери), CD3⁻19⁺ (В-клітини) [7], експресію CD63⁺-позитивних базофільних клітин [14]. Функціональну активність клітин встановлювали за допомогою визначення щільності їх рецепторів (R), яку оцінювали на проточному цитофлюориметрі за інтенсивністю імуніфлюоресценції (в умовних одиницях флюоресценції — ум. од. фл.), яка обумовлена кількістю мічених моноклональних антитіл, що пов'язані з лігандом на поверхні або всередині клітини, та відображають активність кожної окремої клітини [9]. Визначення загальних IgE проводили методом ІФА з використанням комерційної тест-системи Хема. Рівень сироваткової триптази визначали імуніфлюоресцентним методом за допомогою комерційних тест-систем ImmunoCAP-Триптаза на апараті Phadia-100 (Швеція) [13]. Рівні циркулюючих імунних комплексів середнього та малого розміру оцінювали у тесті мікропреципітації в поліетиленгліколі з обліком результатів на імуніферментному аналізаторі ELx808, BioTek, USA.

Математична обробка результатів досліджень проводилась за допомогою програми «Minitab 21». Використовувалися параметричні (t-критерій Ст'юдента) або

непараметричні (двовибірковий критерій Уїлкоксона) методи статистики з обрахуванням середньої арифметичної (M), середньоквадратичного відхилення (σ), помилки середньої арифметичної (m), медіани (Me), а також вбудовані бібліотеки статистики з проведенням 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 Kruskal-Wallis та за методом Tukey [2, 5]; критерію χ^2 для аналізу частот, р-значення якого були розраховані за допомогою двостороннього точного критерію Фішера. Обчислювання критеріальних значень та довірчих інтервалів проводилось при заданому рівні значимості $p < 0,05$.

Робота виконана за кошти держбюджету України, НДР А.21.01.

Результати та їх обговорення

Поєднуючи та підсумовуючи раніше одержані нами дані, на підставі яких проводилась ця робота, найбільш характерні імунологічні риси АР та ТАР у хворих на активний ТБ легень можливо представити на рисунку 1, з якого видно, що розвиток ТАР (2ТА група) мав інші імунологічні ознаки, ніж чисто АР (1А група), і відрізнявся не тільки за рівнем сироваткової триптази та IgE, про що згадувалось у вступі [4, 8]. При ТАР (порівняно з показниками груп хворих з чистими АР та здорових) була вищою функціональна активність Т-лімфоцитів ($RCD3^+$, $RCD4^+$, $RCD8^+$), а також натуральних кілерів ($RCD16^+56^+$) та В-лімфоцитів ($RCD19^+$) крові за показ-

ником інтенсивності імуофлюоресценції (R), — що віддзеркалювало більш інтенсивну прозапальну реакцію організму. З іншого боку, при ТАР виразність саме АР (протизапальних) була нижчою, про що свідчили більш низькі рівні активності ($RCD63^+$) та кількості в крові базофілів, середніх ЦІК та IgE (порівняно з показниками хворих з АР).

З метою виявлення найбільш характерних ознак ТАР на підставі комп'ютерної обробки представлених даних були розраховані співвідношення найбільш характерних показників для визначення маркерів активності різних реакцій організму за участю імунної системи.

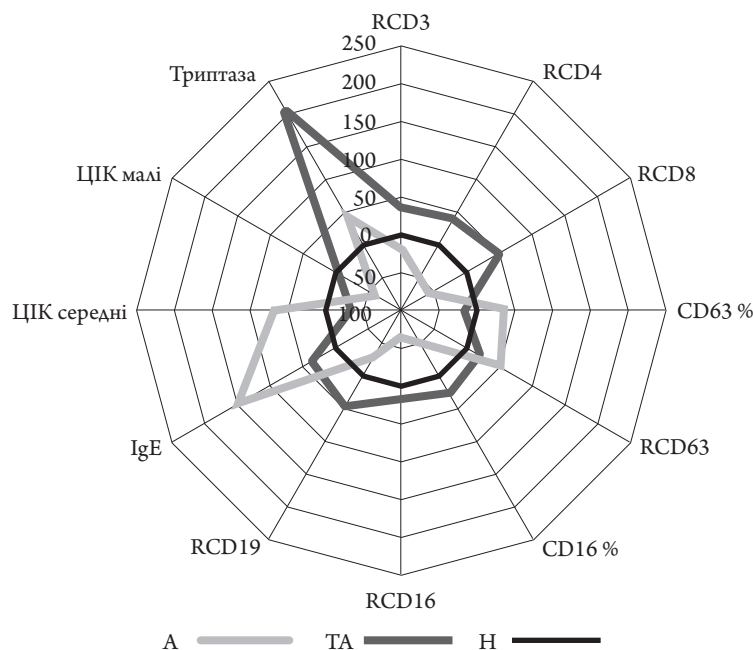
1) Лімфоцитарний коефіцієнт (ЛК)

Враховуючи зміни функціональної активності Т-лімфоцитів ($RCD3^+$, $RCD4^+$, $RCD8^+$), В-лімфоцитів крові ($RCD19^+$), а також натуральних кілерів ($RCD16^+56^+$) в залежності від типу побічної реакції на ПТП, було розраховано так званий «лімфоцитарний коефіцієнт» (формула 1):

$$ЛК = RCD / CD \quad (1),$$

де ЛК — лімфоцитарний коефіцієнт, в ум. од., RCD — ранжовані дані інтенсивності флуоресценції пулу лімфоцитів ($RCD3^+$, $RCD4^+$, $RCD8^+$, $RCD19^+$ або $RCD16^+56^+$), в ум. од., CD — ранжовані дані відносного вмісту пулу лімфоцитів в периферичній крові ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD19^+$ або $CD16^+56^+$), в ум. од.

Встановлено, що найнижчий ЛК загального пулу Т-клітин ($ЛК_{CD3^+}$) був у 1А групи хворих, що свідчило про пригнічення функціональної активності Т-лімфоцитів при суто АР, причому як за рахунок Т-хелперної



Примітки: А — 1 група хворих на ТБ з клінічними проявами АР до ПТП; ТА — 2 група хворих на ТБ з клінічними проявами ТАР до ПТП; Н — група здорових осіб.

Рис. 1. Порівняння імунологічних показників при розвитку алергічних та токсико-алергічних реакцій до ПТП в 1А та 2ТА групах хворих на ТБ (у % змін показників відносно рівня здорових), $p < 0,05$.

Таблиця 1. Лімфоцитарний коефіцієнт для популяцій Т-лімфоцитів як маркер алергії у хворих на ТБ легень

Групи обстежених	n	Лімфоцитарний коефіцієнт (ЛК)								
		ЛК _{CD3+}			ЛК _{CD4+}			ЛК _{CD8+}		
		Ме	Сума рангів	Z-критерій	Ме	Сума рангів	Z-критерій	Ме	Сума рангів	Z-критерій
1А група [#]	12	0,58 ^{*°}	12,8	-4,56	0,29 ^{**°}	10,8	-4,87	0,38 ^{*°}	9,8	-5,02
2ТА група [*]	16	1,17 [#]	52,0	1,73	1,00 [#]	54,1	2,11	1,29 [#]	44,8	0,42
3Т група [*]	25	1,00 [*]	37,9	1,12	0,67 ^{**}	45,5	0,72	2,50 ^{#*}	57,5	3,68
4БП група [*]	15	1,50 ^{**}	59,3	2,95	1,00 [#]	55,1	2,20	1,25 [*]	38,5	-0,70
Здорові особи [°]	16	1,00 [#]	46,7	0,76	0,50 [#]	38,3	-0,76	1,75 [#]	45,0	0,46

Примітка тут і далі. Різниця показника статистично значуща за критерієм Kruskal-Wallis ($p < 0,05$): [#] — з показником 1 групи хворих; ^{*} — з показником 2 групи хворих; ^{*} — з показником 3 групи хворих; ^{*} — з показником 4 групи хворих; [°] — з показником групи здорових осіб.

субпопуляції (ЛК_{CD4+}), так і за рахунок Т-цитотоксичних клітин (ЛК_{CD8+}), ($p < 0,05$), (табл. 1).

В 3Т групі пригнічення функції Т-клітин відбувалось, в основному, за рахунок їх Т-хелперної субпопуляції (ЛК_{CD4+}), але не таке виражене, як в 1А групі, імовірно, тому, що компенсувалось посиленням активності Т-цитотоксичних клітин (ЛК_{CD8+}), ($p < 0,05$). На відміну, у хворих 2ТА групи ЛК_{CD3+} був достовірно вище майже в 2 рази ($p < 0,05$), що свідчило на користь активації в них Т-лімфоцитів, причому за рахунок їх Т-хелперної субпопуляції ($p < 0,05$), так само як і в групі без клінічних проявів непереносимості ПТП.

Для обґрунтування значущих меж діагностичних критеріїв розрахованих нами показників було використано значення медіани [2]. Згадаємо, що медіана — це рівень показника, який ділить масив даних на дві рівні половини: значення в одній половині менше, а в другій — більше медіани. Математична властивість медіани полягає в тому, що сума абсолютних (за модулем) відхилень від середнього значення дає мінімально можливе значення порівняно з відхиленнями від будь-якого іншого значення, навіть менше, ніж від середнього арифметичного. Можна сказати, що медіана є 50-м персентилем, 0,5-квантилем або другим квантилем вибірки. Це робить можливим використовувати одержані значення медіани показників групи здорових осіб в якості межі, поза якою вірогідне зниження або підвищення будь-якого коефіцієнту є значущим.

На підставі представлених в таблиці 1 даних медіани ЛК було розраховано межу для нього, за якою зниження ЛК (розрахованого для CD3⁺, CD8⁺) нижче 1 ум. од. (медіана для показників ЛК_{CD3+} та ЛК_{CD8+} групи здорових осіб) і CD4⁺ нижче 0,5 ум. од. (медіана для показників

ЛК_{CD4+} групи здорових осіб) можна вважати значущою для діагностики розвитку АР. При відсутності зниження ЛК, за умови наявності клінічних ознак алергії, можна діагностувати розвиток ТАР.

Аналогічно про виражену анергію В-системи імунітету у 1А групи хворих (табл. 2) свідчив ЛК_{CD19+} В-лімфоцитів, який також виявився значно нижчим в групі хворих з клінічними проявами алергії до ПТП, ніж у хворих інших груп ($p < 0,05$) та не відрізнявся від референтних значень, попри активний інфекційний процес.

Натомість у хворих в 2ТА, 3Т та 4БП групах відбувалось достовірне підвищення ЛК_{CD19+} у порівнянні із їх референтними значеннями ($p < 0,05$), що, на відміну від 1А групи та групи здорових осіб, свідчило про активацію в них В-ланки імунітету. Цікавим виявилось достовірно вище значення ЛК_{CD16+56+} (натуральних кілерів) у хворих лише в 3Т групі ($p < 0,05$), тоді як в інших трьох групах ЛК_{CD16+56+} залишався у межах референтних значень. Тобто, посилення функціональної активності натуральних кілерів (зростання показника ЛК_{CD16+56+}) могло опосередковано свідчити про появу токсичних ефектів ПТП.

Отже, на підставі представлених даних медіани було розраховано межі ЛК для визначення функціональної властивості В-лімфоцитів. Зниження ЛК (розрахованого для CD19⁺) нижче 0,55 ум. од. (медіана для показників ЛК_{CD19+} групи здорових осіб) можна вважати маркером АР. Зростання ЛК_{CD16+56+} (для натуральних кілерів) вище 1 ум. од. (медіана для показників ЛК_{CD16+56+} групи здорових осіб) є свідченням на користь розвитку ТР.

Таким чином, зниження активності різних фракцій лімфоцитів крові, яке можливо встановити за величиною ЛК, розрахованого для CD3⁺ та CD8⁺ нижче 1 ум. од. і CD4⁺ або CD19⁺ нижче 0,5 ум. од. є маркером АР у хво-

Таблиця 2. Лімфоцитарний коефіцієнт для популяцій В-лімфоцитів та натуральних кілерів як маркер алергії або токсичності ПТП у хворих на ТБ легень

Групи обстежених	n	Лімфоцитарний коефіцієнт (ЛК) (ум. од.)					
		ЛК _{CD19+}			ЛК _{CD16+56+}		
		Ме	Сума рангів	Z-критерій	Ме	Сума рангів	Z-критерій
1А група [#]	12	0,53 ^{**}	17,5	-3,83	1,00 [*]	37,5	-0,77
2ТА група [*]	16	0,90 ^{#°}	52,2	1,77	1,00 [*]	37,1	-0,98
3Т група [*]	25	1,00 ^{#°}	49,8	1,79	1,33 ^{**°}	54,6	2,96
4БП група [*]	15	1,33 ^{#°}	62,2	3,45	1,00 [*]	38,3	-0,74
Здорові особи [°]	16	0,55 ^{**}	21,6	-3,80	1,00 [*]	36,6	-1,07

Таблиця 3. Лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт для CD3+, CD4+, CD8+ та CD19+ як маркер ТАР у хворих на ТБ легень

Групи обстежених	n	Лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт (ЛПК) (ум. од.)									
		ЛПК _{CD3+}		ЛПК _{CD4+}		ЛПК _{CD8+}		ЛПК _{CD19+}		ЛПК _{CD16+56+}	
		M ± m	Me	M ± m	Me	M ± m	Me	M ± m	Me	M ± m	Me
1А група [#]	12	5,00 ± 0,31* [•]	5,0	2,50 ± 0,16**	2,5	2,50 ± 0,47*	2,5	6,50 ± 1,10* [•]	6,5	2,25 ± 0,55** [•]	2,3
2ТА група*	16	1,72 ± 0,64 ^{#•}	0,4	1,32 ± 0,56** [•]	0,4	1,93 ± 0,60**	1,0	2,52 ± 0,75 ^{#•}	1,6	3,05 ± 0,85** [•]	1,9
3Т група*	25	5,12 ± 0,76* [•]	6,0	4,44 ± 0,62 ^{#•}	4,0	5,28 ± 0,93* [•]	4,0	8,68 ± 1,5* [•]	8,0	9,98 ± 1,62 ^{#•}	9,0
4БП група*	15	7,33 ± 0,92 ^{#•}	8,0	7,07 ± 0,51 ^{#•}	8,0	15,00 ± 1,78 ^{#•}	20,0	12,07 ± 0,79 ^{#•}	12,0	16,13 ± 1,75 ^{#•}	15,0
Здорові особи [°]	8	4,25 ± 0,60* [•]	4,0	4,25 ± 0,44* [•]	4,0	4,00 ± 0,61*	4,0	13,00 ± 1,55 ^{#•}	13,5	12,38 ± 1,35* [•]	12,5

рих на ТБ з клінічними проявами алергії, і, відповідно — при відсутності зниження ЛК (при значеннях ЛК_{CD16+56+} для натуральних кілерів) вище 1 ум. од. за умови відсутності клінічних ознак алергії можливо діагностувати розвиток ТР.

2) Лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт (ЛПК)

З огляду на вплив показників гепато-біліарної системи на імунну систему організму [2] та зв'язок зростання печінкових реакцій з прийомом ПТП, був розрахований так званий «лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт» за формулою 2:

$$\text{ЛПК} = \text{CD} * \text{RCD} / \text{АЛТ} * \text{АСТ} \quad (2),$$

де ЛПК — лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт, в ум. од., CD — ранжовані дані відносного вмісту пулу лімфоцитів в периферичній крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ або CD16+56+), в ум. од., RCD — ранжовані дані інтенсивності флуоресценції пулу лімфоцитів (RCD3+, RCD4+, RCD8+, RCD19+ або RCD16+56+), в ум. од., АЛТ — ранжовані дані АЛТ, в ум. од., АСТ — ранжовані дані АСТ, в ум. од.

У 2ТА групі хворих показники ЛПК для CD3+, CD4+, CD8+ та CD19+ були найнижчими (p < 0,05), що було обумовлено підвищеними рівнями печінкових ферментів в сироватці хворих групи ТА і свідчило на користь ТАР (табл. 3). Найвищі значення цих показників у хворих 4БП групі були обумовленими, зокрема, відсутністю збільшення печінкових показників (або зростанням частки від ділення при меншому знаменнику). На відміну від них, ЛПК для CD16+56+ (натуральних кілерів) в 1А групі хворих не відрізнявся від значення 2ТА групи, в яких був вірогідно нижчим, ніж в інших групах (3Т та 4БП), — що могло бути пов'язаним з пригніченням функції лімфоцитів у хворих з АР на ПТП.

На підставі представлених даних медіани було розраховано межі ЛПК для CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ для діагностики ТАР, за основу якої було взято значення медіани групи 1А, оскільки в групах 3Т та 4БП значення медіани більше або дорівнювали значенням у здорових осіб, а в групах 1А та 2ТА були менше або дорівнювали значенням у здорових осіб. Отже, для діагностики АР та ТАР значення медіани нижче 4 ум. од. (медіана здорових осіб) можна вважати їх маркером. У хворих групи 2ТА ці значення були ще менше за такі в групі 1А (нижче 2,5 ум. од.), тож значення межі в якості маркера для діагностики ТАР можливо вирахувати саме за медіаною групи 1А.

Виходячи із отриманих нами результатів можна припустити, що клінічні прояви ТАР та АР залежать від балансу між імунною та гепато-біліарною системами. Так, у хворих на ТБ без проявів алергічних та токсичних реакцій показник ЛПК був значно вищим, ніж в інших групах, що свідчило про максимальну активність імунної системи, яка дає можливість організму переносити лікування ПТП без побічних реакцій. На відміну від цього у хворих з АР даний показник був значно нижчим, що свідчило про пригнічення імунної системи на фоні клінічних проявів алергії до ПТП. У хворих з ТАР (більш тяжка форма непереносимості ПТП) цей показник був мінімальним, що свідчило не тільки про пригнічення стану імунної системи а й про одночасне порушення функції печінки на фоні клінічних проявів непереносимості ПТП. У хворих з лише ТР на ПТП показник ЛПК знаходився в межах референтних значень, що могло бути пов'язане з порушеннями гепато-біліарної системи на фоні задовільної активності імунної системи.

Таким чином, визначення коефіцієнтів, розрахованих на підставі показників клітинного імунітету та рівня печінкових показників крові у хворих на туберкульоз легень, можливо використовувати в якості маркерів алергічних або токсико-алергічних реакцій, а також для прогнозування їх розвитку та відповідної корекції лікування.

Висновки

1. У хворих на активний туберкульоз легень розвиток алергічних та токсико-алергічних реакцій на медикаменти має подібну клінічну картину, але різні імунологічні ознаки.

2. На підставі комп'ютерної обробки результатів імунологічного та біохімічного обстеження хворих, визначено лабораторні маркери (лімфоцитарний коефіцієнт — ЛК та лімфоцитарно-печінковий коефіцієнт — ЛПК), за допомогою яких можливо диференціювати розвиток алергічних та токсико-алергічних побічних реакцій на медикаменти.

3. Зниження ЛК, розрахованого для CD3+ та CD8+, нижче 1 ум. од. і ЛК, розрахованого для CD4+ або CD19+, нижче 0,5 ум. од. підтверджує розвиток алергічної реакції у хворих на ТБ з клінічними проявами алергії, і, відповідно, — при відсутності зниження ЛК за умови наявності у хворого клінічних ознак алергії можливо діагностувати розвиток ТАР.

4. Зростання ЛК_{CD16+56+} (для натуральних кілерів) вище 1 ум. од. є свідченням розвитку токсичних реакцій.

5. Зниження ЛПК (розрахованого для CD3+, CD4+, CD8+ або CD19+) нижче 2,5 ум. од. можливо використовувати в якості маркера ТАР.

LABORATORY MARKERS OF ALLERGIC AND TOXICO-ALLERGIC REACTIONS TO MEDICATIONS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

O. R. Panasiukova, Yu. O. Matviienko, O. M. Rekalova, V. M. Zhadan, S. G. Yasir, A. V. Taranenko, M. P. Budyonna

State University «Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract. The purpose of the study was to determine the laboratory markers of allergic reactions (AR) and toxic-allergic adverse reactions (TAR) to medications in patients with active pulmonary tuberculosis (TB) to predict their development.

Methods and materials. There are the results of examination of 68 patients with TB, average age (38.2 ± 1.8) years, who were divided into 4 groups depending on the presence of adverse reactions to medications. 1A group included 12 patients with clinical signs of allergy (A) and non-elevated indicators of liver function in the blood; 2nd group included 16 people with signs of allergy with the increased liver function indicators that developed during treatment (TAR); 3T group included 25 people with the only elevated liver function indicators (toxic (T) reactions); 4BP group included 15 patients without adverse reactions to medications. All patients were examined with standard clinical, radiological, laboratory, biochemical, microbiological, and immunological methods with subsequent computer statistical processing using ranked data series.

Conclusions. There were determined the laboratory markers (lymphocyte coefficient — LC and lymphocyte-hepatic coefficient — LHC) of AR and TAR in patients with TB. Decrease in LC (calculated for CD3+, CD8+) below 1 unit and in LC (for CD4+ or CD19+) below 0.5 unit confirmed an allergic reaction in patients with clinical manifestations of allergy. The absence of LC decrease made it possible to diagnose TAR at the presence of allergy clinical signs in patient. The growth of LC for CD 16+56+ above 1.0 unit was the evidence of toxic reactions. Decrease in LHK (calculated for CD3+, CD4+, CD8+ or CD19+) below 2.5 units is possible to use as a TAR marker.

Key words: laboratory markers, adverse drug reactions, allergic reactions, toxic-allergic reactions, pulmonary tuberculosis.

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АЛЕРГИЧЕСКИХ И ТОКСИКО-АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА МЕДИКАМЕНТЫ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

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

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

Резюме. Цель исследования: определить лабораторные маркеры развития аллергических (АР) и токсико-аллергических побочных реакций (ТАР) на медикаменты у больных туберкулезом легких для прогнозирования их развития.

Методы и материалы исследования. Были проанализированы данные обследования 68 больных активным туберкулезом легких, средний возраст ($38,2 \pm 1,8$) лет, распределенных на 4 группы в зависимости от наличия побочных реакций на медикаменты. 1А группу составили 12 пациентов с клиническими признаками аллергии (А) и неповышенными показателями функции печени в крови; 2ТА группу — 16 человек с признаками аллергии на фоне повышенных показателей функции печени, развившихся при лечении (токсико-аллергические реакции — ТА); 3Т группу — 25 человек с повышенными показателями функции печени (токсические (Т) реакции); 4БП группу — 15 пациентов без побочных (БП) реакций на медикаменты. Всем больным в динамике производилось стандартное клиническое, рентгенологическое, лабораторное, биохимическое, микробиологическое, а также иммунологическое обследование с последующей компьютерной обработкой данных и статистической обработкой с использованием ранжированных рядов данных.

Выводы. Определены лабораторные маркеры (лимфоцитарный коэффициент — ЛК и лимфоцитарно-печеночный коэффициент — ЛПК) развития АР и ТАР на медикаменты у больных туберкулезом. Снижение ЛК, рассчитанного для CD3+, CD8+, ниже 1 усл. ед. и ЛК, рассчитанного для CD4+ или CD19+, ниже 0,5 усл. ед. подтверждает развитие аллергической реакции у больных с клиническими проявлениями аллергии. При отсутствии снижения ЛК при наличии у больного клинических признаков аллергии возможно диагностировать развитие ТАР. Рост ЛК для CD 16+56+ выше 1,0 усл. ед. свидетельствует о развитии токсических реакций. Снижение ЛПК (рассчитанного для CD3+, CD4+, CD8+ или CD19+) ниже 2,5 усл. ед. можно использовать в качестве маркера ТАР.

Ключевые слова: лабораторные маркеры, побочные реакции на медикаменты, аллергические реакции, токсико-аллергические реакции, туберкулез легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валецький ЮМ, та ін. Туберкульоз в Україні під час пандемії COVID-19. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. 2022;4(51):45–50. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-4-45>.
2. Кисельов ОВ, Комарова ІБ, Мілько ДО, Бакарджієв РО. Статистична обробка і оформлення результатів експериментальних досліджень (із досвіду написання дисертаційних робіт). Навчальний посібник за заг. ред. Д. О. Мілька; Інститут механізації тваринництва НААН. Електронний аналог друкованого видання (електронна книга). Запоріжжя: СТАТУС, 2017. 1181 с.
3. Кочуєва ММ, та ін. Динаміка клініко-рентгенологічних та лабораторних показників у хворих з інфільтративною формою вперше діагностованого туберкульозу легень. Сімейна медицина. 2021;5–6(97–98):58–66. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5-6.2021.253008>.
4. Матвієнко ЮО, Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Жадан ВМ, та ін. Відмінності в імунологічному статусі хворих на туберкульоз легень при розвитку алергічних та токсико-алергічних побічних реакцій при лікуванні протитуберкульозними препаратами. Астма та алергія. 2022;3:5–14. DOI: [10.31655/2307-3373-2022-3-5-13](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2022-3-5-13).
5. Обробка результатів багаторівневих експериментів. Режим доступу: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevih_eksperimentiv (дата звернення 12.02.2023).
6. Окусок ОМ, та ін. Функціональні порушення печінки у хворих з уперше діагностованим туберкульозом легень. Інфекційні хвороби. 2017;4(90):23–29. DOI: [10.11603/1681-2727.2017.4.8419](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.4.8419).
7. Пинегин БВ, и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. Гос. науч. центр РФ — Институт иммунологии Минздрава РФ. Москва: ГНЦИММРФ, 2001. 53 с.
8. Рекалова ОМ, Панасюкова ОР, Матвієнко ЮО, Жадан ВМ, та ін. Зміни імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень на тлі алергічних і токсико-алергічних реакцій. Інфузія & Хіміотерапія. 2022;3:35–42. DOI: [10.32902/2663-0338-2022-3-35-41](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-3-35-41).
9. Симонова АВ, и др. Интенсивность иммунофлюоресценции как один из показателей при фенотипировании лимфоцитов периферической крови пациентов с различными нарушениями иммунитета. Иммунология. 1996;1:42–45.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. МОЗ України. Київ, 2014. 128 с.
11. Фещенко ЮІ, Черенько СО, Красільнікова НІ, Мальцев ВІ, та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. Укр. пульмонол. журн. 2008;4:8–13.
12. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(29–30):501–512. doi: [10.3238/arztebl.2018.0501](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501).
13. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. Anesthesiology. 1991;75(6):945–9. doi: [10.1097/0000542-199112000-00004](https://doi.org/10.1097/0000542-199112000-00004).
14. Marraccini P, Pignatti P, D Apos Alcamo A, Salimbeni R, Consonni D. Basophil Activation Test Application in Drug Hypersensitivity Diagnosis: An Empirical Approach. Int Arch Allergy Immunol. 2018;177(2):160–166. doi: [10.1159/000490116](https://doi.org/10.1159/000490116).

REFERENCE

1. Valetskey YuM, et al. Tuberculosis in Ukraine during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;4(51):45–50. DOI: <http://doi.org/10.30978/TB-2022-4-45>.
2. Kyselov OV, Komarova IB, Milko DO, Bakardzhyiev RO. Statystychna obrobka i oformlennia rezultativ eksperymentalnykh doslidzhen (iz dosvidu napyssannia dysertatsiynnykh robot) (Statistical processing and design of the results of experimental studies (from the experience of writing dissertations)). Navchalnyi posibnyk za zah. red. D. O. Milka; Instytut mekhanizatsii tvarynnytstva NAAN. Elektronnyi analog drukovanoho vydannia (elektronna knyha). Zaporizhzhia: STATUS, 2017. 1181 s.
3. Kochueva MM, et al. Dynamics of clinical, radiological and laboratory parameters in patients with an infiltrative form of firstly diagnosed pulmonary tuberculosis. Family medicine. 2021;5–6(97–98):58–66. DOI: <https://doi.org/10.30841/2307-5112.5-6.2021.253008>.
4. Matviienko YuO, Rekalova OM, Panasiukova OR, Zhadan VM, et al. 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. Asthma and allergy. 2022;3:5–14. DOI: [10.31655/2307-3373-2022-3-5-13](https://doi.org/10.31655/2307-3373-2022-3-5-13).
5. Obrobka rezultativ bahatorivnevnykh eksperymentiv (Processing the results of multilevel experiments). Available from: https://stud.com.ua/79045/psihologiya/obrobka_rezultativ_bagatorivnevnykh_eksperymentiv (last accessed 12.02.2023).
6. Okusok OM, et al. The loss of liver function in patients with new-onset pulmonary tuberculosis. Infectious diseases. 2017;4(90):23–29. DOI: [10.11603/1681-2727.2017.4.8419](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.4.8419).
7. Pynehyn BV, y dr. Prymenenye protochnoi tsytometryy dlia otsenky funktsyonalnoi aktyvnosti ymmunnoi systemy cheloveka : posobyie dlia vrachei-laborantov (The use of flow cytometry to assess the functional activity of the human immune system: a manual for laboratory doctors). Hos. nauch. tsentr RF — Ynstytut ymmunolohyy Mynzdrava RF. Moskva: HNTsYMMRF, 2001. 53 s.
8. Rekalova OM, Panasiukova OR, Matviienko YuO, Zhadan VM, et al. Changes in immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis and allergic and toxic-allergic reactions. Infusion & Chemotherapy. 2022;3:35–42. DOI: [10.32902/2663-0338-2022-3-35-41](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-3-35-41).
9. Symonova AV, y dr. Yntensyvnost ymmunofluoresentsyy kak odyn yz pokazatelei pry fenotypyrovanny lympotsytov peryferycheskoi krovy patsyentov s razlychnymy narushenyamy ymmunyteta (The intensity of immunofluorescence as one of the indicators in the phenotyping of peripheral blood lymphocytes of patients with various immune disorders). Ymmunolohyia. 1996;1:42–45.
10. Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretynnoi (visokospecializovanoi) 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.
11. Feshchenko Yul, Cherenko CO, Krasilnikova NP, Maltsev VI, et al. Registration of side effects of anti-tuberculosis drugs in treatment of the tuberculosis patients. Ukr pulmonol zhurn. 2008;4:8–13.
12. Böhm R, Proksch E, Schwarz T, Cascorbi I. Drug Hypersensitivity. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(29–30):501–512. doi: [10.3238/arztebl.2018.0501](https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0501).
13. Laroche D, Vergnaud MC, Sillard B, Soufarapis H, Bricard H. Biochemical markers of anaphylactoid reactions to drugs. Comparison of plasma histamine and tryptase. Anesthesiology. 1991;75(6):945–9. doi: [10.1097/0000542-199112000-00004](https://doi.org/10.1097/0000542-199112000-00004).
14. Marraccini P, Pignatti P, D Apos Alcamo A, Salimbeni R, Consonni D. Basophil Activation Test Application in Drug Hypersensitivity Diagnosis: An Empirical Approach. Int Arch Allergy Immunol. 2018;177(2):160–166. doi: [10.1159/000490116](https://doi.org/10.1159/000490116).

Відомості про авторів

О. Р. Панасюкова

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

Ю. О. Матвієнко*

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

Information about authors

O. R. Panasiukova

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

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

В. М. Жадач

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

А. В. Тараненко

Лікар відділення відділення діагностики хіміорезистентних форм захворювання на туберкульоз ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»
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 НАМН України»
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна
ORCID iD <https://orcid.org/0000-0001-9692-0706>

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: 17.02.2023 р.

Прийнято до друку / Accepted: 10.03.2023 р.