

Зміни імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень на тлі алергічних і токсико-алергічних реакцій

О.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.О. Матвієнко, В.М. Жадан, С.Г. Ясирь

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Поширення захворюваності на туберкульоз в Україні змушує лікарів використовувати інтенсивну хіміотерапію, що призводить до побічних реакцій і збільшення частоти лікарсько-стійкого туберкульозу. Токсико-алергічні реакції набувають затяжного перебігу й важко піддаються корегувальній терапії, що потребує додаткових досліджень.

МЕТА. Визначити зміни імунологічної реактивності у хворих на туберкульоз легень при алергічних і токсико-алергічних реакціях на тлі лікування шляхом вивчення клітинного імунітету.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проаналізовано результати клініко-лабораторного й імунологічного обстеження хворих залежно від наявності/відсутності клінічних ознак алергічних реакцій до протитуберкульозних препаратів із використанням методу проточної цитофлюориметрії й оцінки стану фагоцитарної ланки імунітету.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. У пацієнтів без побічних реакцій виявлено активацію всіх досліджених субпопуляцій Т-, В-лімфоцитів і збільшення в крові абсолютної та відносної кількості природних кілерів, що є позитивним чинником для знищення мікобактерій. Розвиток чисто алергічних реакцій спричиняє гальмування активності загального пулу Т-лімфоцитів, їхніх субпопуляцій, В-лімфоцитів, природних кілерів, поглинальної активності фагоцитів, що є несприятливим чинником і може призвести до формування анергії імунітетів. У пацієнтів із клініко-лабораторними ознаками токсико-алергічних реакцій виявлено підвищену активність запального процесу та поглиблення імунологічного дисбалансу, що не супроводжується гальмувальним впливом на лімфоцити й фагоцити крові та свідчить про особливий патогенез токсико-алергічних реакцій, у якому задіяні порушені печінкові функції.

ВИСНОВКИ. Визначені відмінності імунного статусу дають змогу скорегувати лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: туберкульоз, легені, імунітет, алергічні реакції, токсико-алергічні реакції.

Changes in immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis and allergic and toxic-allergic reactions

O.M. Rekalova, O.R. Panasyukova, Yu.O. Matvienko, V.M. Zhadan, S.G. Yasyr

SI "National Institute of Phthisiology and Pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. The spread of tuberculosis in Ukraine forces doctors to use intensive chemotherapy, which leads to adverse reactions and promotes to the spread of drug-resistant tuberculosis. Toxic-allergic reactions take a protracted course and are difficult to respond to corrective therapy, which requires additional research.

OBJECTIVE. To determine changes in immunological reactivity in patients with pulmonary tuberculosis with allergic and toxic-allergic reactions by cellular immunity research.

MATERIALS AND METHODS. The results of clinical, laboratory and immunological examination of patients were analyzed depending on the presence/absence of clinical signs of allergic reactions to antituberculosis drugs using the method of flow cytofluorimetry and assessment of phagocytic link of immunity.

RESULTS AND DISCUSSION. There were detected the activation of all studied subpopulations of T- and B-lymphocytes and an increase in the absolute and percentage number of natural killers in the blood of patients without adverse reactions. It is a positive factor for the destruction of mycobacteria. The development of allergic reactions support the inhibition of the activity of the general pool of T-lymphocytes, their subpopulations, B-lymphocytes, natural killers, the absorption activity of phagocytes. It is an unfavorable factor that can lead to the formation of anergy of immunocytes. Increased activity of the inflammatory process and deepening of the immunological imbalance were detected in patients with clinical and laboratory signs of toxic-allergic reactions. It is not accompanied by an inhibitory effect on blood lymphocytes and phagocytes, is revealed. It indicates a special pathogenesis of toxic-allergic reactions with involvement of disturbed liver functions.

CONCLUSIONS. Identified differences in the immune status will allow to adjust the treatment.

KEY WORDS: pulmonary tuberculosis, immunity, allergic reactions, toxic-allergic reactions.

Изменения иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких на фоне аллергических и токсико-аллергических реакций

Е.М. Рекалова, О.Р. Панасюкова, Ю.А. Матвиенко, В.Н. Жадан, С.Г. Ясирь

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», г. Киев, Украина

Конфликт интересов: отсутствует

ОБОСНОВАНИЕ. Распространение заболеваемости туберкулезом в Украине вынуждает врачей использовать интенсивную химиотерапию, что приводит к побочным реакциям и увеличению частоты лекарственно-устойчивого туберкулеза. Токсико-аллергические реакции приобретают затяжное течение и трудно поддаются корректирующей терапии, что требует дополнительных исследований.

ЦЕЛЬ. Определить изменения иммунологической реактивности у больных туберкулезом легких при аллергических и токсико-аллергических реакциях на фоне лечения путем изучения клеточного иммунитета.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проанализированы результаты клинико-лабораторного и иммунологического обследования больных в зависимости от наличия/отсутствия клинических признаков аллергических реакций на противотуберкулезные препараты с использованием метода проточной цитофлюориметрии и оценки состояния фагоцитарного звена иммунитета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. У пациентов без побочных реакций выявлены активация всех исследованных субпопуляций Т-, В-лимфоцитов и увеличение в крови абсолютного и относительного количества натуральных киллеров, что является положительным фактором для уничтожения микобактерий. Развитие чисто аллергических реакций способствует торможению активности общего пула Т-лимфоцитов, их субпопуляций, В-лимфоцитов, натуральных киллеров, поглотительной активности фагоцитов, что является неблагоприятным фактором и может привести к формированию иммуоцитной анергии. У пациентов с клинико-лабораторными признаками токсико-аллергических реакций выявлены повышенная активность воспалительного процесса и усугубление иммунного дисбаланса, не сопровождающегося тормозящим воздействием на лимфоциты и фагоциты крови и свидетельствующего об особом патогенезе токсико-аллергических реакций, в котором задействованы нарушения функции печени.

ВЫВОДЫ. Выявленные особенности иммунного статуса позволяют скорректировать лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: туберкулез, легкие, иммунитет, аллергические реакции, токсико-аллергические реакции.

Вступ

Поширення захворюваності на туберкульоз (ТБ) в Україні змушує науковців і лікарів використовувати інтенсивну багатокомпонентну тривалу хіміотерапію, що призводить до частих побічних реакцій, які виникають переважно в перші тижні інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії та є основною причиною перерв у лікуванні [1, 14, 17]. Така ситуація спричиняє зростання поширеності лікарсько-стійкого ТБ, що, своєю чергою, призводить до значного збільшення витрат на охорону здоров'я [15].

Побічні реакції на протитуберкульозні препарати (ПТП) відрізняються різноманітністю клінічних проявів, різними механізмами патогенезу [13, 20, 21], що послужило причиною створення численних класифікацій.

За патогенезом побічної дії ПТП визначають реакції:

- 1) токсичні (токсико-метаболічні, токсико-органні);
- 2) алергічні:
 - а) негайного типу, пов'язані з утворенням антитіл (анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка);
 - б) уповільненого типу, що пов'язані з цитотоксичними лімфоцитами (ураження шкіри та слизових – синдром Лаелла, з ураженням внутрішніх органів і систем);
 - в) псевдоалергічні (не пов'язані з утворенням антитіл);
- 3) токсико-алергічні реакції, які частіше набувають затяжного перебігу й важко піддаються корегувальній терапії [8].

У ході інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії небажані побічні реакції виявляються в 95 % хворих.

Найчастішими з них є гепатотоксичні (59 %), алергічні (54 %), гастроінтестинальні (36 %), гіперуринемія (62 %) [3].

Токсичні й алергічні побічні реакції переважно спостерігають у пацієнтів з обтяженим перебігом ТБ, порушенням функції печінки внаслідок різних причин (гепатотоксичні реакції на ПТП, вірусні гепатити В та/або С, алкогольне ураження печінки, вагітність, дефіцит маси тіла). Такі реакції виникають у перші тижні лікування [2]. Токсичні прояви побічних реакцій зумовлені вибіркоким впливом ПТП на функцію різних органів і систем організму. На відміну від алергічних побічних реакцій клінічні прояви токсичних реакцій значною мірою залежать також від дози застосованого препарату та вихідного функціонального стану органів і систем, де він метаболізується [11].

Імунологічні механізми розвитку алергічних реакцій ретельно вивчені, але продовжують інтенсивно досліджуватися [6, 9, 19]. Природа токсико-алергічних реакцій, які частіше набувають затяжного перебігу й важко піддаються корегувальній терапії, залишається недостатньо вивченою при застосуванні протитуберкульозного лікування у хворих на ТБ і потребує додаткових досліджень.

Метою роботи було вивчити відмінності змін імунологічної реактивності у хворих на ТБ легень при алергічних і токсико-алергічних реакціях на тлі застосування ПТП шляхом вивчення клітинного імунітету для розроблення методів корегувальної терапії.

Об'єкт і методи дослідження

Проведено клініко-лабораторне обстеження 43 хворих на ТБ легень, які проходили стаціонарне лікування в Державній установі «Національний інститут фізизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України» та були обстежені в лабораторії клінічної імунології. Вперше діагностований ТБ легень було виявлено в 76,7 % (33) хворих, рецидив ТБ – у 23,3 % (10). У 19 хворих (44,2 %) спостерігався деструктивний процес у легенях і у 26 обстежених (60,5 %) було виявлено бактеріовиділення.

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом [16] хворим призначалася стандартна чотирикомпонентна схема лікування: ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, етамбутол протягом 2 місяців інтенсивної фази лікування й ізоніазид, рифампіцин протягом 4 місяців підтримувальної фази.

Залежно від наявності/відсутності клінічних ознак токсичних і алергічних реакцій до ПТП (гостра кропив'янка, набряк Квінке, гепатотоксична реакція, нефротоксична реакція тощо) хворі були поділені на три групи. Групу 1 «А» становили 12 хворих середнього віку $36,3 \pm 5,9$ року з клінічними ознаками алергічних (А) реакцій до ПТП (гостра кропив'янка, набряк Квінке) на тлі непідвищених показників у крові функції печінки. До групи 2 «ТА» увійшли 16 хворих середнього віку $43,9 \pm 3,9$ року з клінічними ознаками алергії на ПТП на тлі підвищених показників у крові функції печінки, тобто з токсико-алергічними (ТА) реакціями. Групу 3 «–» становили 15 хворих на ТБ без клінічних і лабораторних ознак токсичних й алергічних реакцій (–) середнього віку $34,8 \pm 3,3$ року. До контрольної групи увійшли 20 донорів крові без клінічних ознак соматичної й інфекційної патології віком від 19 до 57 років, середній вік – $36,5 \pm 2,2$ року.

Усім хворим на початку стаціонарного лікування в клініці проводилося комплексне обстеження: клінічне, рентгенологічне, лабораторне (загальні аналізи крові та сечі, мікробіологічне, біохімічне з визначенням у крові рівнів білірубину, аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази, сечовини, креатиніну, глюкози), імунологічне.

Загальний аналіз крові проводився на гематологічному аналізаторі ABX Micros 60 (Франція) з визначенням умісту лімфоцитів (Лф), моноцитів (Мц), нейтрофілів (НГ) у периферичній крові. Розраховували також індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК) [4].

За допомогою двокольорової проточної лазерної цитометрії (проточний цитофлюориметр FACSCalibur, Канада) з використанням моноклональних антитіл до диференціальних антигенів (фірми Beckman Coulter, США) проводили фенотипування лімфоцитів і визначали відносний й абсолютний уміст пан-Т-клітин ($CD3+19-$ Лф), Т-хелперів/індукторів ($CD3+4+8-$ Лф), цитотоксичних Т-клітин ($CD3+4-8+$ Лф), уміст В-лімфоцитів ($CD3-19+$ Лф), природних кілерів ($CD3-16+$ Лф) [12]. Для виявлення дисбалансу імунорегуляторних субпопуляцій Т-клітин розраховували імунорегуляторний індекс (ІРІ) – співвідношення кількості $CD3+4+8-$ Лф і $CD3+4-8+$ Лф.

Функціональну активність імунітетів периферичної крові встановлювали за допомогою визначення щільності їхніх рецепторів, яку оцінювали за інтенсивністю імунофлуоресценції (ІФ в умовних одиницях флуоресценції – ум. од. фл.), яка зумовлена кількістю мічених

моноклональних антитіл, що пов'язані з лігандом на поверхні або всередині клітини [5]. Для обчислення абсолютного вмісту в периферичній крові окремих популяцій лімфоцитів користувалися показниками лейкограми.

Стан фагоцитарної ланки імунітету характеризували за вмістом моноцитів і гранулоцитів (переважно нейтрофілів) у крові, їхньою здатністю до поглинання *in vitro* тест-об'єктів (*Staphylococcus aureus*), за показником фагоцитозу (ПФ) і фагоцитарного числа (ФЧ) Мц та НГ, мічених флюорохромами, які визначали методом проточної цитофлюориметрії [18].

Статистичну обробку даних для підтвердження вірогідності результатів проводили за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входили до пакета Microsoft Office Professional 2007. Отриманий у ході дослідження цифровий матеріал було перевірено на нормальне розподілення величин із подальшим використанням параметричних (t-критерій вірогідності Стюдента) чи непараметричних (двовибірковий критерій Вілкоксона) методів статистики. Обраховували й визначалися середня арифметична показника (М), середньоквадратичне відхилення, помилка середньої арифметичної (m). Критеріальні значення та довірчі інтервали обчислювалися при заданому рівні значущості $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Аналіз отриманих даних, які представлені в таблиці 1, виявив, що у хворих на туберкульоз групи 3 «–» особливостей у гемограмі не було відзначено. На відміну від них у хворих групи 2 «ТА», як порівняти з хворими групи 1 «А», визначався помірний абсолютний гранулоцитоз зі зростанням ІЗЛК, що свідчило про підвищену активність запального процесу. Помірна відносна моноцитопенія у хворих 2-ї групи (відносно 3-ї групи) могла бути наслідком поглиблення імунологічного дисбалансу. Абсолютну еозинопенію у хворих 1-ї групи (відносно 3-ї групи) можливо пояснити міграцією еозинофілів із крові до органа-мішені в активну фазу алергічної реакції.

Отже, за даними гемограми, у хворих групи 2 «ТА» на відміну від хворих групи 1 «А», визначалася підвищена активність запального процесу (помірний абсолютний гранулоцитоз зі зростанням ІЗЛК) із поглибленням імунологічного дисбалансу (відносна моноцитопенія порівняно з показником 3-ї групи).

При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів (табл. 2) у хворих на ТБ без проявів побічної дії ПТП (група 3 «–») відзначалися такі вірогідні зміни субпопуляційного складу Т-лімфоцитів: зниження в крові абсолютної кількості Т-лімфоцитів ($CD3+19-$, $10^9/л$), що збігається з даними літератури [10], зі зростанням відносної кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів ($CD3+4-8+$ Лф, %) без впливу на ІРІ; збільшення в крові відносної й абсолютної кількості природних кілерів ($CD3-16+$ Лф), а також зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів ($CD3-19+$, %, $10^9/л$). Це супроводжувалося підвищенням активних рецепторів-ідентифікаторів: загальних Т-лімфоцитів (ІФ $CD3+19-$), Т-хелперів (ІФ $CD3+4+8-$) і Т-цитотоксичних лімфоцитів (ІФ $CD3+8+$), природних кілерів (ІФ $CD3-CD16+$) і В-лімфоцитів (ІФ $CD3-19+$). Тобто будь-яке зниження кількості субпопуляцій лімфоцитів у хворих на ТБ легень групи 3 «–» супроводжувалося зростанням їхньої функціональної активності.

Таблиця 1. Показники гемограми у хворих на ТБ легень залежно від наявності алергічних і токсико-алергічних реакцій (M±m)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи (n=20)	Групи хворих на ТБ (n=43)		
		1 «А» (n=12)	2 «ТА» (n=16)	3 «-» (n=15)
Вміст лейкоцитів (10 ⁹ /л)	6,8±0,4	5,7±0,4	6,7±0,7	5,6±0,4
Вміст лімфоцитів (%)	34,8±1,7	39,8±1,4	32,7±3,2	34,9±2,8
Вміст лімфоцитів (10 ⁹ /л)	2,34±0,16	2,23±0,13	2,08±0,24	1,96±0,25
Вміст гранулоцитів (%)	57,9±2,0	53,4±1,8	62,0±3,5#	54,9±2,8
Вміст гранулоцитів (10 ⁹ /л)	3,97±0,31	3,05±0,26	4,20±0,58	3,07±0,29
Вміст моноцитів (%)	5,91±0,71	6,35±0,39	4,95±0,54*	7,09±0,91
Вміст моноцитів (10 ⁹ /л)	0,38±0,04	0,35±0,02	0,29±0,05	0,38±0,05
Вміст еозинofilів (%)	2,01±0,51	1,83±0,34	1,89±0,62	2,31±0,31
Вміст еозинofilів (10 ⁹ /л)	0,15±0,04	0,10±0,01*	0,12±0,05	0,20±0,02
ІЗЛК	1,1±0,1	1,2±0,2	2,2±0,5**	2,0±0,2

Примітки: * різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща (p < 0,05); # різниця між показниками 1-ї та 2-ї груп хворих статистично значуща (p < 0,05); * різниця між показником 3-ї групи з показниками 1-ї та 2-ї груп статистично значуща (p < 0,05).

Таблиця 2. Показники лімфоцитарної ланки імунітету у хворих на ТБ легень залежно від наявності алергічних і токсико-алергічних реакцій (M±m)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові особи (n=20)	Групи хворих на ТБ (n=43)		
		1 «А» (n=12)	2 «ТА» (n=16)	3 «-» (n=15)
CD3+19- Лф (%)	66,0±3,4	76,4±6,6	70,0±2,7	68,8±4,0
CD3+19- Лф (10 ⁹ /л)	1,54±0,15	1,52±0,13	1,41±0,20	1,23±0,15*
IF CD3+19- (ум. од.)	178,0±11,2	118,5±7,1*#*	241,8±20,8	270,1±15,6*
CD3+4+8- Лф (%)	44,5±3,4	47,4±2,9	43,1±3,1	43,6±2,2
CD3+4+8- Лф (10 ⁹ /л)	1,05±0,14	0,88±0,10	0,89±0,14	0,81±0,13
IF CD3+4+8- (ум. од.)	109,7±21,0	58,3±0,8***	151,7±15,0*	180,0±9,9*
CD3+4-8+ Лф (%)	25,8±2,4	32,7±2,7	31,8±3,0	33,0±2,1*
CD3+4-8+ Лф (10 ⁹ /л)	0,60±0,07	0,60±0,02	0,62±0,10	0,58±0,06
IF CD3+8+ (ум. од.)	574,0±133,6	242,4±9,8***	848,9±84,1	1018,5±157,5*
CD3-16+ Лф (%)	4,9±1,5	5,8±0,8#*	13,8±2,2*	16,0±3,3*
CD3-16+ Лф (10 ⁹ /л)	0,11±0,03	0,11±0,01#*	0,30±0,08*	0,31±0,10*
IF CD3-16+ (ум. од.)	286,8±27,3	94,59±3,8***	381,52±104,0	409,7±59,0*
CD3-19+ Лф (%)	12,9±1,8	8,7±1,6*	8,0±1,3*	7,1±0,7*
CD3-19+ Лф (10 ⁹ /л)	0,30±0,04	0,16±0,02*	0,15±0,02*	0,12±0,01*
IF CD3-19+ (ум. од.)	227,9±26,6	165,3±14,5***	336,0±29,0*	343,6±41,0*
IPI (ум. од.)	1,8±0,2	1,5±0,2	1,6±0,2	1,4±0,2

Примітки: * різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща (p < 0,05); # різниця між показниками 1-ї та 2-ї груп хворих статистично значуща (p < 0,05); * різниця між показником 1-ї групи з показником 3-ї групи хворих статистично значуща (p < 0,05).

Водночас у хворих групи 1 «А» було виявлено пригнічення функціональної активності як загального пулу Т-лімфоцитів (IF CD3+19-), так і Т-хелперів/індукторів (IF CD3+4+8-) і Т-супресорів / цитотоксичних клітин (IF CD3+8+), що проявлялося зниженням активних рецепторів-ідентифікаторів (IF), але співвідношення клітин

(IPI) було збережене (табл. 2). Загальна відносна й абсолютна кількість природних кілерів крові (CD3-16+ Лф) у групі 1 «А» не різнилися від контрольних показників, але були вірогідно нижчими, ніж у інших хворих на ТБ (груп 2 «ТА», 3 «-»). При цьому їхня функціональна активність була суттєво нижчою, ніж в інших групах хворих і в контролі,

що свідчило про виражене гальмування цієї ланки імунітету в пацієнтів групи 1 «А» під впливом алергічних реакцій на ПТП, що збігається з даними літератури [7]. Аналогічно зниження на В-лімфоцитах хворих групи 1 «А» кількості ідентифікаційних рецепторів до CD19+ (IF CD3–19+) також свідчило про гальмування цієї ланки імунітету в пацієнтів під впливом алергічних реакцій.

Відповідно, розвиток алергічних реакцій на ПТП у хворих групи 1 «А» спричиняв виражене гальмування активності практично всіх субпопуляцій лімфоцитів, що вивчалися, а саме: загального пулу Т-лімфоцитів (IF CD3+19–), Т-хелперів/індукторів (IF CD3+4+8–), Т-супресорів / цитотоксичних клітин (IF CD3+8+), В-лімфоцитів (IF CD3–19+) і особливо природних кілерів крові (зі зниженням їхньої відносної й абсолютної кількості (CD3–16+ Лф), кількості активних рецепторів-ідентифікаторів (IF CD3–16+).

При цьому відмінності за субпопуляційним складом лімфоцитів у хворих груп 1 «А» та 2 «ТА» були вірогідними, з інтенсивнішим зниженням у крові хворих групи 1 «А» таких показників: кількості активних рецепторів-ідентифікаторів на Т-лімфоцитах (IF CD3+19–), Т-хелперах (IF CD3+4+8–), Т-цитотоксичних Лф (IF CD3+8+), В-лімфоцитах (IF CD3–19+), природних кілерах (IF CD3–16+) і абсолютному та відносному вмісту в крові природних кілерів (CD3–16+ Лф). Це дало змогу заключити, що 1 тип алергічних реакцій, що спостерігався у хворих групи 1 «А», зумовлював виражене гальмування імунних клітинних реакцій (Т- та В-клітин), тоді як токсико-алергічні реакції на ПТП у хворих групи 2 «ТА» не здійснювали такого вираженого гальмувального впливу на імунні клітини й мали інший патогенез, у якому задіяні порушені печінкові функції.

Аналіз показників фагоцитарної ланки імунітету в пацієнтів із ТБ легень залежно від наявності алергічних і токсико-алергічних реакцій показав, що у хворих на ТБ групи 3 «–» не відзначалося суттєвих відмінностей відносно показників групи здорових осіб (табл. 3). Тоді як у групі 2 «ТА» серед чотирьох показників вірогідно відрізнялися від таких показників групи здорових уже три показники – ФЧ НГ, ПФ Мц та ФЧ Мц, що свідчило про пригнічення фагоцитарних клітин крові в цій групі. Нарешті, в групі 1 «А» всі чотири показники поглинальної активності фагоцитів були значно пригніченими, що проявлялося достовірним зниженням як відсотка активних

гранулоцитів і моноцитів (ПФ), так і ФЧ більш ніж удвічі ($p < 0,05$). Зниження функціонального резерву моноцитів є, безумовно, несприятливим чинником, оскільки може призвести до формування анергії цих важливих для протитуберкульозного захисту клітин.

Отже, розвиток алергічних реакцій на ПТП у хворих групи 1 «А» спричиняв виражене гальмування активності практично всіх вивчених показників поглинальної активності фагоцитів, що проявлялося достовірним зниженням як відсотка активних гранулоцитів і моноцитів (ПФ), так і ФЧ. Відмінності за фагоцитарною активністю у хворих груп 1 «А» та 2 «ТА» були вірогідними з інтенсивнішим зниженням у хворих групи 1 «А». Це дає змогу зробити висновок, що 1 тип алергічних реакцій, що спостерігався у хворих групи 1 «А», зумовлював виражене гальмування поглинальної активності фагоцитів крові (моноцитів і гранулоцитів), тоді як токсико-алергічні реакції на ПТП у хворих групи 2 «ТА» не здійснювали такого вираженого гальмувального впливу на фагоцитарні клітини й мали інший патогенез, у якому були задіяні порушені печінкові функції.

Відповідно, було встановлено вплив алергічних реакцій на ПТП на імунологічний статус хворих і визначено відмінності між алергічними та токсико-алергічними реакціями, які виникають під час лікування хворих на ТБ легень. Це дасть змогу ефективніше покращувати лікування таких хворих шляхом розроблення нових методів корегувальної терапії.

Висновки

1. У хворих на ТБ легень без алергічних і токсико-алергічних реакцій на ПТП, незважаючи на зниження кількості загального пулу Т- та В-лімфоцитів у крові, спостерігається активація всіх досліджених субпопуляцій лімфоцитів із підвищенням активних рецепторів-ідентифікаторів (IF: CD3+19–, CD3+4+8–, CD3+8+, CD3–16+ та CD3–19+, а також збільшення в крові відносної й абсолютної кількості природних кілерів (CD3–16+), що є позитивним чинником для знищення мікобактерій в активних вогнищах.
2. Розвиток алергічних реакцій на ПТП у хворих на ТБ легень (без погіршення біохімічних печінкових тестів) призводить до вираженого гальмування активності: – субпопуляцій лімфоцитів у крові (загального пулу Т-лімфоцитів, Т-хелперів/індукторів, Т-супресорів /

Таблиця 3. Показники фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ТБ легень залежно від наявності алергічних і токсико-алергічних реакцій ($M \pm m$)

Показники	Здорові особи (n=20)	Групи обстежених		
		Групи хворих на ТБ (n=43)		
		1 «А» (n=12)	2 «ТА» (n=16)	3 «–» (n=15)
ПФ НГ (%)	59,3±7,5	39,7±4,3***	51,4±5,1	63,0±6,3
ФЧ НГ (ум. од.)	10,8±1,7	3,8±0,1***	6,2±0,7*	7,5±0,9
ПФ Мц (%)	64,6±5,1	52,2±3,4**	50,2±4,0*	66,0±2,6
ФЧ Мц (ум. од.)	10,7±1,3	2,3±0,2***	4,7±0,63*	9,1±1,3

Примітки: * різниця цього показника з показником групи здорових осіб статистично значуща ($p < 0,05$); # різниця між показниками 1-ї та 2-ї груп хворих статистично значуща ($p < 0,05$); * різниця між показником 3-ї групи з показником 1-ї групи хворих статистично значуща ($p < 0,05$).

ОРИГІНАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

цитотоксичних клітин, В-лімфоцитів) і особливо природних кілерів зі зниженням їхньої кількості й активності;

– показників поглинальної активності фагоцитів (зі зниженням відсотка активних гранулоцитів і моноцитів (ПФ) і ФЧ, що є несприятливим чинником, оскільки може призвести до формування анергії важливих для протитуберкульозного захисту клітин.

3. У хворих на ТБ легень із клініко-лабораторними ознаками токсико-алергічних реакцій на ПТП:

– визначається підвищена активність запального процесу (з помірним абсолютним гранулоцитозом зі зростанням ІЗЛК) із поглибленням імунологічного дисбалансу (відносна моноцитопенія);

– не визначається вираженого гальмувального впливу на лімфоцити крові та фагоцити, що свідчить

про особливий патогенез токсико-алергічних реакцій, у якому задіяні порушені печінкові функції, й алергічні реакції 1 типу не є інтенсивними.

4. Покращення стану хворих на ТБ легень у разі розвитку алергічних реакцій на ПТП зумовлює необхідність застосування антигістамінних і детоксикаційних засобів, які можуть зменшити гальмування клітинних імунних реакцій; у разі розвитку токсико-алергічних реакцій на ПТП доцільним є застосування лікарських засобів, які покращують функцію печінки.

Робота виконана коштом держбюджету в атестованій лабораторії клінічної імунології (свідоцтво про атестацію № ПТ -194/20) Національного інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України (свідоцтво про атестацію № ПТ -201/20, видане ДП «Укрметртест-стандарт»).

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Рекалова Олена Михайлівна

Завідувачка лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Д-р мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

Панасюкова Оксана Романівна

Старша наукова співробітниця лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. мед. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2947-9871

Матвієнко Юлія Олександрівна

Старша наукова співробітниця лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8539-8999

Жадан Вікторія Миколаївна

Старша наукова співробітниця лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

Канд. біол. наук.

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Ясирь Світлана Григорівна

Молодша наукова співробітниця лабораторії клінічної імунології ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України».

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9758-174X

Rekalova Olena Mykhailivna

Head of the laboratory of clinical immunology, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

MD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-5803-2986

Panasjukova Oksana Romanivna

Senior researcher of the laboratory of clinical immunology, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0003-2947-9871

Matvienko Yulia Oleksandrivna

Senior researcher of the laboratory of clinical immunology, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-8539-8999

Zhadan Victoria Mykolaivna

Senior researcher of the laboratory of clinical immunology, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

PhD.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-9790-9103

Yasyr Svitlana Hryhorivna

Junior researcher of the laboratory of clinical immunology, National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine.

10, M. Amosova st., Kyiv, 03038, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9758-174X

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Рекалова Олена Михайлівна

10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.

Тел.: +38 (044) 275 42 22.

E-mail: elena.rekalova@gmail.com

DOI: [10.32902/2663-0338-2022-3-35-41](https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-3-35-41)

Література

1. Фещенко Ю.І. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та коінфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). Методичний посібник. – МОЗ України, НАМН України, ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», 2016. – 79 с.
2. Фещенко Ю.І. та ін. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та коінфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017; 4: 13-24.
3. Иванова Д.А., Борисов С.Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; 95 (6): 22-29.
4. Рекалова О.М. та ін. Імунологічні показники як індикатори запальних процесів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний бронхіт у фазі ремісії. *Укр. пульмонолог. журн.* 2016; 3: 30-34.
5. Симонова А.В. и др. Интенсивность иммунофлюоресценции как один из показателей при фенотипировании лимфоцитов периферической крови пациентов с различными нарушениями иммунитета. *Иммунология*. 1996; 1: 42-45.
6. Кайдашев И.П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей. – Киев: Медкнига, 2016. – 288 с.
7. Кужко М.М., Просветов Ю.В., Гульчук Н.М. Особливості виникнення та перебігу алергічних і токсико-алергічних ускладнень на антимікобактеріальні препарати у хворих на туберкульоз легень. *Астма та алергія*. 2009; 1-2: 38-43.
8. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Григорьев Ю.Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. – Москва: Компьютербург, 2004. – 208 с.
9. Наказ № 916 від 30.12.2015 р. МОЗ України: «Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах». – 207 с.
10. Лаповець Н.Є. та ін. Особливості імунного статусу хворих на мультирезистентний туберкульоз легень після застосування режимів лікування з бедаквіліном та лінезолідом. *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція*. 2021; 3 (46): 30-35.
11. Кужко М.М. та ін. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати і шляхи їх усунення. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 4: 13-16.
12. Пинегин Б.В. и др. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей-лаборантов. – Москва: ГНЦИММРФ, 2001. – 53 с.
13. Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. – Львів: Медицина світу, 2008. – 108 с.
14. Фещенко Ю.І. та ін. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз. *Укр. пульмонолог. журн.* 2008; 4: 8-13.
15. Мельник В.М. та ін. Ситуація з рецидивами туберкульозу легень: погляд українських учених. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2021; 1: 22-27.
16. «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим»: Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. – Київ, 2014. – 128 с.
17. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Опанасенко М.С. Неефективне лікування хворих на туберкульоз легень і його попередження. – Київ: Ліра-К, 2019. – 246 с.
18. Lehmann A.K., Sørnes S., Halstensen A. Phagocytosis: measurement by flow cytometry. *J. of Immunological Methods*. 2000; vol. 243, № 1-2: 229-242.
19. Middleton's Allergy Essentials: © 2017, Elsevier Inc. 409 p.
20. Zaikov S., Bogomolov A., Gryshylo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Allergy*. 2019; 74: 749.
21. Zaikov S., Bogomolov A., Gryshylo A. Hypersensitive reactions to antituberculosis drugs. *Allergy*. 2018; 73: 211-212.

References

1. Feshchenko Yu.I. et al. Vedennia pobichnykh reaktsii pid chas likuvannia khvorykh na tuberkuloz ta koinfektsiiu (tuberkuloz/VIL-infektsiia/SNID). *Metodychnyi posibnyk*. MOZ Ukrainy, NAMN Ukrainy, DU "Natsionalnyi instytut ftyziatrii i pulmonologii im. F.G. Yanovskoho NAMN Ukrainy", 2016. 79 p.
2. Feshchenko Yu.I. et al. Vedennia pobichnykh reaktsii pid chas likuvannia khvorykh na tuberkuloz ta koinfektsiiu (tuberkuloz/VIL-infektsiia/SNID). *Tuberkuloz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiia*. 2017; 4: 13-24.
3. Ivanova D.A., Borisov S.E. Spektr i faktory riska nezhelatelnykh pobochnykh reaktsiy pri lechenii vpervye vyavlenykh bolnykh tuberkulezom. *Tuberkulez i bolezni lehkikh*. 2017; 95 (6): 22-29.
4. Rekalova O.M. et al. Imunologichni pokaznyky yak indykatory zapalnykh protsesiv u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen ta khronichnyi bronkhit u fazi remisii. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2016; 3: 30-34.
5. Simonova A.V. i dr. Intensivnost immunofluorestsentsii kak odin iz pokazateley pri fenotipirovanii limfotsitov perifericheskoy krovi patients s razlichnymi narusheniyami immuniteta. *Immunologiya*. 1996; 1: 42-45.
6. Kaidashev Y.P. Hiperchuvstvitelnost k lekarstvennym preparatam: rukovodstvo dlia vrachei. Kyiv: Medknyha, 2016. – 288 p.
7. Kuzhko M.M., Prosvietov Yu.V., Hulchuk N.M. Osoblyvosti vynyknennia ta perebihu alerhichnykh i toksyko-alerhichnykh uskladnen na antymikobakterialni preparaty u khvorykh na tuberkuloz lehen. *Astma ta alerhiia*. 2009; 1-2: 38-43.
8. Mishin V.Yu., Chukanov V.I., Grigorev Yu.G. Pobochnoe deistvie protivotuberkuleznykh preparatov pri standartnykh i individualizirovannykh rezhimakh khimioterapii. Moskva: Kompiuterburg, 2004. – 208 p.
9. Nakaz № 916 vid 30.12.2015 r. MOZ Ukrainy: "Medykamentozna alerhiia, vkluchaiuchy anafilaksiu. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh". – 207 p.
10. Lapovets N.Ye. et al. Osoblyvosti imunnoho statusu khvorykh na multyrezystentnyi tuberkuloz lehen pislia zastosuвання rezhymiv likuvannia z bedakvilinom ta linezolidom. *Tuberkuloz. Lehenevi khvoroby. VIL-infektsiia*. 2021; 3 (46): 30-35.
11. Kuzhko M.M. et al. Pobichni reaktsii na protytuberkulozni preparaty i shliakhy yikh usunennia. *Infusion & Chemotherapy*. 2020; 4: 13-16.
12. Pinegin B.V. i dr. Primenenie protochnoy tsitometrii dlya otsenki funktsionalnoy aktivnosti immunnoy systemy cheloveka: posobyie dlia vrachei-laborantov. Moskva: HNTsYMMRF, 2001. – 53 p.
13. Pukhlyk B.M., Viktorov A.P., Zaikov S.V. Lekarstvennaya allergiya i pobochnye efekty lekarstvennykh sredstv v allergologii. Lviv: Medytsyna svitu, 2008. – 108 p.
14. Feshchenko Yu.I. et al. Reiestratsiia pobichnykh reaktsii protytuberkuloznykh preparativ pry likuvanni khvorykh na tuberkuloz. *Ukr. pulmonol. zhurn.* 2008; 4: 8-13.
15. Melnyk V.M. et al. Sytuatsiia z retsydyvamy tuberkulozu lehen: pohliad ukrainskykh uchenykh. *Infuziia & Khimioterapiia*. 2021; 1: 22-27.
16. "Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy doroslym": Nakaz MOZ Ukrainy vid 04.09.2014 r. № 620. Kyiv, 2014. – 128 p.
17. Feshchenko Yu.I., Melnyk V.M., Opanasenko M.S. Neefektyvne likuvannia khvorykh na tuberkuloz lehen i yoho poperedzhennia. Kyiv: Lira-K, 2019. – 246 p.
18. Lehmann A.K., Sørnes S., Halstensen A. Phagocytosis: measurement by flow cytometry. *J. of Immunological Methods*. 2000; vol. 243, № 1-2: 229-242.
19. Middletons Allergy Essentials: © 2017, Elsevier Inc. 409 p.
20. Zaikov S., Bogomolov A., Gryshylo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Allergy*. 2019; 74: 749.
21. Zaikov S., Bogomolov A., Gryshylo A. Hypersensitive reactions to antituberculosis drugs. *Allergy*. 2018; 73: 211-212.