

УДК: 616.24-002.5-085--06-056.3-07

Панасюкова О. Р., Матвієнко Ю. О.

## **ДІАГНОСТИКА ТОКСИКО-АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ДО ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ**

Державна установа "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г.  
Яновського НАМН України"

Інфекції дихальних шляхів залишаються основною причиною захворюваності та високої смертності від інфекційних захворювань у всьому світі. В Україні у середньому виявлення туберкульозу зменшилося на 27,4 %, [1], але захворюваність на рецидиви туберкульозу легень (РТБ) залишається високою. Їхня характеристика є своєрідним дзеркалом, яке відображає слабкі ланки в проведенні протитуберкульозних заходів [2].

Поширення захворюваності на туберкульоз в Україні змушує науковців та лікарів до використання більш інтенсивної хіміотерапії зі збільшенням кількості компонентів та тривалості лікування, що призводить до більш частого виникнення побічних реакцій (ПР), які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії [3].

Незадовільна переносність протитуберкульозних препаратів (ПТП) є найпоширенішою причиною неповноцінного лікування за кількістю препаратів у режимі хіміотерапії та їхнім дозуванням або перериванням лікування на різні терміни, що призводить до поширення медикаментозної резистентності мікобактерій туберкульозу та формування невиліковних форм хвороби [4], [5]. Так під час лікування хіміорезистентного ТБ при прийомі п'яти і більше ПТП їх частота коливається в межах від 44% до 60% випадків [6].

За даними Центру моніторингу протитуберкульозних препаратів (ПТП) ВООЗ (2007) серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій (ПР) у світі

домінують препарати ізоніазиду — 29,2 %, рифампіцину – 26,7 %, капреоміцину – 17,1 %, етамбутолу – 10,2 %. Менше 10 % ПР виникало при застосуванні піразинаміду – 9,8 %, парааміносаліцилової кислоти – 2,2 %, рифабутину – 2,1 % і комбінованих препаратів [7].

В Україні ПР при медичному застосуванні ПТП складають 2,5 % від усіх випадків ПР, інформація про які надійшла до Державного фармакологічного центру МОЗ України (2007). Домінують прояви ПР при застосуванні піразинаміду (монопрепарат – 33,1 %), рифампіцину (монопрепарат – 24,9 %), ізоніазиду (монопрепарат – 13,5 %), протіонаміду – 6,5 %, етамбутолу – 5,8 %, етіонаміду – 2,6 % [8], [9]. Таким чином, як у світі, так і в Україні найбільш часто ПР виникали при застосуванні ПТП I ряду, що може бути пов'язане із широким використанням цих препаратів при лікуванні туберкульозу.

Побічні реакції на ПТП відрізняються різноманіттям клінічних проявів, різними механізмами патогенезу [10], [11], що послужило причиною створення численних класифікацій. На сьогоднішній день основна класифікація побічних реакцій на лікарські засоби (ЛЗ), що застосовується більшістю фахівців у всьому світі, передбачає поділ їх за механізмом розвитку на 4 типи [12].

Тип А - передбачувані, які обумовлені фармакологічними властивостями і токсичністю ЛЗ або його метаболітами. Виявляються надмірним терапевтичним ефектом або посиленням його дії. Залежать від дози ЛЗ.

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

Тип С - виникають внаслідок тривалого застосування ЛЗ і є дозозалежними. Можливий розвиток толерантності, синдрому відміни, лікарської залежності, кумулятивні ефекти, ефекти пригнічення синтезу гормонів.

Тип Д - відстрочені ефекти, які виникають через місяці або роки після лікування (тератогенні, мутагенні, канцерогенні). Діагностувати дані ПР дуже складно через

тривалість часового проміжку, що відокремлює прийом ЛЗ і розвиток пухлини або хромосомних і геномних мутацій.

Залишається актуальною класифікація побічних реакцій на ПТП, яка була складена на підставі знань патогенезу їх побічної дії [13]. Відповідно цієї класифікації, серед побічних реакцій на ПТП визначають реакції:

1. Токсичні (токсико-метаболичні, токсико-органні);
2. Алергічні:
  - a. негайного типу, пов'язані з утворенням антитіл (анафілактичний шок, набряк Квінке, кропив'янка);
  - b. уповільненого типу, що пов'язані з цитотоксичними лімфоцитами (ураження шкіри і слизових – синдром Лайєла, з ураженням внутрішніх органів та систем);
  - c. псевдоалергічні;
3. Токсико-алергічні реакції, які частіше набувають затяжного перебігу і важко піддаються коригуючій терапії.

В ході інтенсивної фази протитуберкульозної хіміотерапії небажані побічні реакції виявляються у 95,2 % хворих, важкі реакції - від 33,5 % [14] до 48,7 % хворих, отже корекція схеми терапії знадобилася в 72,7 % випадків. В спектрі побічних реакцій лідують гепатотоксичні (59,3 %), алергічні (53,6 %), гастроінтестинальні (35,6 %), гіперуріємія (61,6 %) [15].

Протитуберкульозна хіміотерапія надає мембранодеструктивних дій, що супроводжується підвищенням рівня сумарних лізофосфоліпідів плазми крові. Мішенню будь-якого токсичного ефекту протитуберкульозної хіміотерапії в першу чергу є клітина. Зміна структури і функцій клітин відбивається на ліпідному складі їх мембран і як наслідок ліпідному складі плазми крові. Рівень сумарних лізофосфоліпідів плазми крові є чутливим маркером стану клітин і може бути використаний як критерій призначення коригуючої патогенетичної терапії. [16].

Провідними препаратами, що викликають медикаментозну алергію у хворих на туберкульоз є ізоніазид (27,17 %), піразинамід (27,02 %) та стрептоміцин (24,30 %). Значно рідше медикаментозну алергію викликають етамбутол (10,90 %), рифампіцин (9,67 %), канаміцин (8,80 %), офлоксацин (8,30 %).

Медикаментозна алергія може перебігати за будь-яким із 4 типів імунологічних реакцій за класифікацією Джелла і Кумбса. Найчастіше у хворих спостерігають поєднання кількох типів алергічних реакцій, один із яких домінує, але нерідко побічні реакції на лікарські засоби мають змішаний або токсико-алергічний характер. Частіше токсико-алергічні ПР спостерігають у пацієнтів з обтяженим перебігом туберкульозу, з 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 [17]. Токсичні прояви ПР обумовлені вибіркоvim впливом ПТП на функцію різних органів і систем організму. На відміну від алергічних ПР клінічні прояви токсичних реакцій у значній мірі залежать також від дози застосовуваного препарату та вихідного функціонального стану органів і систем, де він метаболізується [18].

У цілому всі токсичні ПР до ПТП можна розділити на нейротоксичні, гепатотоксичні, нефротоксичні, гематотоксичні, шлунково-кишкові, ендокринні електролітні та порушення опорно-рухової системи [19].

В ряді досліджень проаналізовано літературні дані щодо частоти та проявів нейротоксичного впливу на центральну і периферичну нервову систему ряду антимікробних та протитуберкульозних препаратів. Особливу увагу приділено протитуберкульозним препаратам в зв'язку з необхідністю комплексного застосування декількох препаратів з подібним профілем безпеки. Обґрунтовано необхідність раннього виявлення нейротоксичності лікарських засобів і комплексних схем для мінімізації побічних ефектів, своєчасної корекції і повноцінного лікування [20].

Найбільш вразливий орган – печінка, адже саме у ній здійснюється інактивація всіх ПТП. Патогенез, що лежить в основі гепатотоксичності, не до кінця з'ясований. Є дані про імунопатогенетичний механізм гепатотоксичності [21].

Лікарське ураження печінки (ЛПУП) є причиною переривання хіміотерапії у 11-28% пацієнтів, що веде до подовження інтенсивної фази лікування і асоціюється з високим ризиком невдачі лікування [22], [23], веде до розвитку гострої печінкової недостатності, [24], цирозу печінки [25], що вимагає призначення додатково лікарських препаратів, які метаболізуються через печінку і веде до наростання частоти і тяжкості лікарського ураження печінки.

До препаратів з високим потенціалом гепатотоксичності відносять піразинамід, ізоніазид, рифампіцин, етіонамід, протіонамід, парааміносалицилову кислоту, в меншій мірі - офлоксацин і ципрофлоксацин. При одночасному застосуванні ці препарати здатні потенціювати гепатотоксический ефект один одного [26].

Є дані, що сприйнятливість людини до дії ізоніазиду обумовлена присутністю в геномі алельних варіантів гена ферменту N-ацетилтрансферази 2. За результатами клініко-лабораторного моніторингу з використанням критеріїв, розроблених експертами європейської асоціації з вивчення печінки (2019), важливим фактором ризику розвитку гепатотоксичності ізоніазиду у пацієнтів з туберкульозом органів дихання слід вважати повільний тип ацетилювання [27].

Більшість імуно-опосередкованих небажаних реакцій на лікарські засоби мають шкірні прояви і у багатьох хворих супроводжуються системними порушеннями. Важкі побічні реакції на лікарські засоби є потенційно небезпечними для життя, вони складають підгрупу з різними клінічними фенотипами. Основною для цих важких побічних реакцій є T-клітинноопосередкована імунопатологія, але механізми взаємодії ефекторних клітин та цитокінів, які опосередковують клінічні фенотипи, все ще невизначені [28].

Серед методів діагностики токсичних реакцій до ПТП вивчають основні біохімічні тести за вмістом у крові загального білірубіну, активності аспарагінамінотрансферази (АСТ) і аланінамінотрансферази (АЛТ), рівню тимолової проби, загального білка і його фракцій, антипіриновому тесту та рівню відновленого глутутіону в еритроцитах для діагностики гепатотоксичності ПТП [29].

Є відомості про відповідність абсолютних сироваткових концентрацій нейрон-специфічної енолази (NSE) та протеїну S-100 ступеню важкості та можливим наслідкам гіпоксично-ішемічної енцефалопатії [30], але про пошкодження нейронів при ПР ПТП відомостей немає.

Для визначення пошкодження серцево-судинної системи використовують ряд маркерів, такі як: острофазні реактанти (С-реактивний білок); маркери ішемії (Ішемія модифікований альбумін (ІМА), не пов'язані з альбуміном жирні кислоти (FFAu)), холін, глікогенфосфорилази ВВ; маркери некрозу (сТnТ, сТnІ, креатинкіназа МВ, кардіопротеїн, що зв'язує вільні жирні кислоти (Н-FAВР), миоглобін (Мb); маркери міокардіальної дисфункції (BNP, NTproBNP) [31]. Але для визначення побічної дії ПТП за їх допомогою відомостей немає.

Є відомості про застосування маркерів ураження нирок: NGAL - нейтрофіл-желатіноза-асоційований липокаїн, ІЛ-18 - інтерлейкін-18, KIM-1 - молекула-1 ураження нирок, L-FAВР - білок, що зв'язує печінкові жирні кислоти, [32], [33]. Найбільше значення в діагностиці ранніх стадій хронічної ниркової недостатності має визначення ШКФ і оцінка плазмової концентрації цистатина С. [34], [35] Але для визначення побічної дії ПТП за їх допомогою відомостей немає.

В Україні, як й в інших країнах, немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики ПР до ПТП. Для діагностики токсичних ПР до ПТП в розпорядженні лікаря практично є тільки клінічні та біохімічні лабораторні діагностичні методи, які можуть дозволити припинити подальше погіршення стану хворого, та базуються на виключенні з комплексного лікування причинного

медикаменту. Зниження функції нирок, яке можна діагностувати на підставі підвищення рівня креатиніну в сироватці крові після початку терапії відповідним медикаментом, свідчить про медикаментозне ураження нирок. Хоча немає загальноприйнятих рекомендацій щодо інтерпретації змін рівня креатиніну в сироватці крові, підвищення на 50% від початкового рівня вважається біохімічним критерієм розвитку гострої ниркової недостатності (ГНН) [36], [37], [38].

Для діагностики медикаментозної алергії продовжують залишатися шкірні проби з розчинами лікарських препаратів, для підвищення інформативності і специфічності яких використовують вітчизняний набір для шкірної діагностики медикаментозної алергії і тестування методом ротаційного тесту уколом компакт-ланцетами. Ведення хворих з медикаментозною алергією регулює Наказ МОЗ України від 30.12.2015 № 916 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при медикаментозній алергії, включаючи анафілаксію" [39], що створений шляхом адаптації міжнародних документів (на тлі британського «BSACI guidelines for the management of drug allergy» до законодавчої бази України з урахуванням умов системи охорони здоров'я України. Однак в цьому наказі не передбачені конкретні заходи для лабораторної діагностики гіперчутливості до протитуберкульозних препаратів при виникненні алергічної реакції на них у хворих на туберкульозу легень.

За кордоном для дослідження алергічної реакції на лікарські засоби використовуються ряд сучасних тестів *in vitro*, зокрема: тест клітинної стимуляції алергеном (CAST – Cellular Allergen Stimulation Test) для вимірювання секреції лейкотрієнів після стимуляції лейкоцитів периферичної крові алергеном, тести вивільнення гістаміну базофілами і тест активації базофілів під впливом алергену, визначення специфічних імуноглобулінів Е в сироватці крові хворих, тест на підвищення рівня сироваткової триптази (неспецифічний), тести бласттрансформації лімфоцитів та цитотоксичності лімфоцитів під впливом алергену, тест активації

лімфоцитів та визначення активаційних маркерів, таких як CD69, CD25, CD71 та HLA DR, концентрацій деяких цитокінів ІЛ -2,4,5,13, ІФН- $\gamma$ , тощо. Незважаючи на те, що CAST є комерційно доступним (і в Україні також), він є недостатньо доказово вивчений, для того щоб рекомендувати його в якості стандартного дослідження без урахування результатів інших досліджень. Серед тестів активації базофілів використовується флуоресцентний клітинний сортувальний аналіз (FACS – Fluorescence Activated Cell Sorting) із застосуванням у якості маркерів активації базофілів CD63 та CD203c. Цей метод застосовується для визначення деяких видів алергічних реакцій на препарати, але на сьогоднішній день немає доказів його переваги в порівнянні зі шкірними пробами. Він корелює із тестом вивільнення гістаміну базофілами, але є більш точним маркером анафілактичної дегрануляції після алерген-специфічної активації базофілів, оскільки віддзеркалює процес саме екзоцитозу. Визначення рівнів специфічних імуноглобулінів Е в сироватці крові хворих є доступним тільки щодо обмеженого числа лікарських засобів, серед яких немає протитуберкульозних. Тест на підвищення рівня сироваткової триптази має неоціненне значення і свідчить про розвиток алергічної реакції, але не дозволяє визначити конкретні причини, оскільки підвищується при активації тучних клітин як при анафілактичних, так і анафілактоїдних реакціях [40].

Отже, потрібні додаткові ретельні дослідження, які вимагають удосконалення діагностичних методів, зокрема імунологічних та біохімічних, для обґрунтування технології диференціальної лабораторної діагностики токсико-алергічних ПР до ПТП при лікуванні хворих на туберкульоз, шляхом вивчення варіантів імунологічних та біохімічних особливостей медикаментозної непереносимості на підставі аналізу даних комплексного дослідження специфічної відповіді хворих на протитуберкульозні препарати, що дозволить підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз, знизити ризик проявів ПР до ПТП та ускладнень.



О. Р. Панасюкова  
ORCID ID  
<https://orcid.org/0000-0003-2947-9871>

Ю. О. Матвієнко  
ORCID ID  
<https://orcid.org/0000-0002-8539-8999>

## ЛІТЕРАТУРА

1. Тодоріко Л. Д., Сем'янів І. О. Особливості перебігу туберкульозу легень в умовах пандемії COVID-19 // Інфузія & Хіміотерапія. 2020. № 3. С.78 .
2. Ситуація з рецидивами туберкульозу легень: погляд українських учених / В. М. Мельник та інш. // Інфузія & Хіміотерапія. 2021. № 1. С. 22–27.
3. Страчунский, Л. С. Современная антимикробная химиотерапия / Л. С. Страчунский, С. Н. Козлов. М. : Боргес, 2002. 436 с.
4. Просветов Ю. В. Побічна дія протитуберкульозних препаратів алергічного характеру у хворих на туберкульоз легень (гормонально-метаболическі й імунні аспекти патогенезу, профілактики та лікування): автореферат дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / Ю. В. Просветов. К., 2009. 31 с.
5. Шкірні побічні реакції та їх корекція у пацієнтів на тлі прийому протитуберкульозних препаратів (огляд літератури) / Лебедюк М. М., Прокоф'єва Н. Б., Левицька К. В., Ашаніна І. В. // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. 2015. №3–4. С. 82–88.
6. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) / Ю. І. Фещенко, та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 4. С. 13–24.
7. Боун А. Туберкулез и ВИЧ/СПИД /А. Боун. URL : [http://www.afew.org/russian/prisons\\_articles/](http://www.afew.org/russian/prisons_articles/)
8. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД): Методичний посібник для лікарів. Київ 2016. 79 с.
9. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко та ін. // Український пульмонологічний журнал. 2008. № 4. С. 8–13.

10. Zaikov S., Bogomolov A., Grishilo A. Hypersensitivity to antituberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis // *Allergy*. 2019. Vol. 74. P. 749–749.
11. Zaikov S., Bogomolov A., Gryshylo A. Hypersensitive reactions to antituberculosis drugs // *Allergy*. 2018. Vol. 73. P. 211–212.
12. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование): Методические рекомендации. Донецк 2012. 26 с.
13. Мишин В. Ю., Чуканов В. И., Григорьев Ю. Г. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии. М. : Издательство «Компьютербург». 2004. 208 с. URL: <https://ftiza.su/pobochnoe-deystvie-protivotuberkuleznyih-preparatov/>
14. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2017. № 95(9). С. 40–48.
15. 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). С. 22–29.
16. Влияние противотуберкулезных препаратов первого ряда на уровень токсических фосфолипидов плазмы крови / Рясенский Д. С. и др. // *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020. Том 6, №4. URL : <http://rrmedicine.ru/journal/article/2182/>
17. Ведення побічних реакцій під час лікування хворих на туберкульоз та ко-інфекцію (туберкульоз/ВІЛ-інфекція/СНІД) / Ю. І. Феценко та ін. // *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2017. № 4. С. 13–24.
18. Побічні реакції на протитуберкульозні препарати і шляхи їх усунення / М. М. Кужко та ін. // *INFUSION & CHEMOTHERAPY*. 2020. № 4. С. 13–16.
19. Побічні реакції від протитуберкульозних препаратів USAID – Україна URL : <http://ftiziatr.org.ua/ftiziatrorgua/docsis/19.pdf>.

20. Можокина Г. Н., Самойлова А. Г. / Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов // Антибиотики и Химиотерапия. 2020. Т. 65, № 5–6. С.78–82.
21. Metushi Imir G. Mild Isoniazid-Induced Liver Injury in Humans Is Associated with an Increase in Th17 Cells and T Cells Producing IL-10 // Chem. Res. Toxicol. 2014. Vol. 27, № 4. P. 683–689.
22. Ramappa V., Aithal G. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management // J. Clin. and Experimental Hepatology. 2012. Vol. 3, № 1. P. 37–49.
23. Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D, et al. (2011) Incidence, Clinical Features and Impact on Anti-Tuberculosis Treatment of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (ATLI) in China. PLoS ONE 6(7): e21836. URL : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021836>
24. Antituberculosis therapy-induced acute liver failure: magnitude, profile, prognosis, and predictors of outcome / Kumar R., et al. // Hepatology. 2010. № 51. P. 165–167.
25. Boice J. D., Fraumeni J. F. Late effects following isoniazid therapy // Am. J. Public Health. 1980. № 70. P. 987–989.
26. Лекарственное поражение печени у больных туберкулезом: лечение и профилактика с помощью гепатотропных препаратов (методические рекомендации // Иванова Д. А. и др. / Москва. 2018. 50 с. URL : <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/575.html>
27. Влияние типа ацетилирования на частоту гепатотоксичности изониазида у пациентов с впервые выявленным туберкулёзом органов дыхания / Краснова Н. М. и др. // Антибиотики и Химиотерапия. 2020. Т.65, №. 7–8. С. 31–36.
28. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs : a Global Perspective on the Science and Art of Current Practice // Jonathan Grant Peter et al. / The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017. Vol. 5, № 3. P. 547–563.

29. Вольф С. Б. Клинико-лабораторная диагностика гепатоксических реакций на противотуберкулезные препараты . Журнал ГрГМУ. 2006. № 3. С. 87–90.
30. Сурков Д. М. Прогностична значущість нейрональних біомаркерів nse та білка s-100 в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у доношених новонароджених Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 6 (26) С. 32–41.
31. Островский О. В. Лабораторные маркеры повреждения миокарда в современной кардиологии. // Вестник ВолГМУ. 2009. № 1. (29) С. 11–15.
32. Geus H., Betjes M., Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. // Clin. Kidney J. 2012. Vol 5, №2. P. 102–108.
33. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. // Практическая медицина. 2014. Т.1, №4. С. 125 – 130.
34. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. / А. В. Смирнов и др. // Нефрология. 2016. Т. 20, №1. С. 79–104.
35. Майко О. В. Рання діагностика хронічної ниркової недостатності // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2015. Т.19, №1. С. 263–268.
36. Cynthia A. Naughton. Drug-Induced Nephrotoxicity. Am Fam Physician. 2008. №78. Vol 6. P 743–750.
37. Кулагин А. Е. Острая почечная недостаточность. URL : [https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k\\_anesteziologii/2016-/kulagin/pochka.pdf](https://www.bsmu.by/downloads/kafedri/k_anesteziologii/2016-/kulagin/pochka.pdf)
38. Уразаева Л. И., Максудова А. Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. // Практическая медицина. 2014. № 4 (1). С. 125 – 130.
39. 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. С. 46–68.

40. Кайдашев И. П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам: руководство для врачей // Киев : Медкнига, 2016. 288 с.

## Резюме

Поширення захворюваності на туберкульоз в Україні змушує науковців та лікарів до використання більш інтенсивної хіміотерапії зі збільшенням кількості компонентів та тривалості лікування, що призводить до більш частого виникнення побічних реакцій (ПР). Протягом останнього часу ПР визнані джерелом невирішених проблем практичної і суспільної охорони здоров'я, додають значний негативний внесок у захворюваність і смертність від ТБ, тому що є основною причиною переривів у лікуванні. Найбільш важкі з ПР – токсико-алергічні реакції, які частіше набувають затяжного перебігу і важко піддаються коригуючій терапії. Така ситуація сприяє зростанню поширеності лікарсько-стійкого ТБ, що у свою чергу призводить до значного збільшення витрат на охорону здоров'я.

В Україні, як й в інших країнах світу, немає уніфікованих та стандартизованих лабораторних методів діагностики токсико-алергічних ПР до протитуберкульозних ліків. В розпорядженні лікаря для діагностики токсичних реакцій практично є тільки загально-клінічні та біохімічні лабораторні діагностичні методи, а найбільш поширеним методом етіологічної діагностики медикаментозної алергії продовжують залишатися шкірні проби з розчинами лікарських препаратів, які можуть дозволити припинити подальше погіршення стану хворого, та базуються на виключенні з комплексного лікування причинного медикаменту.

Отже, потрібні додаткові ретельні дослідження, які вимагають удосконалення діагностичних методів, зокрема імунологічних та біохімічних, для обґрунтування диференціальної лабораторної діагностики ПР, зокрема токсико-алергічних ПР до ПТП при лікуванні хворих на туберкульоз.

**Ключові слова:** діагностика, токсико-алергічні реакції, протитуберкульозна терапія.

## Резюме

Распространение заболеваемости туберкулезом в Украине вынуждает ученых и врачей к использованию более интенсивной химиотерапии с увеличением количества компонентов и продолжительности лечения, что приводит к более частому возникновению побочных реакций (ПР). В последнее время ПР признаны источником нерешенных проблем практического и общественного здравоохранения и добавляют значительный негативный вклад в заболеваемость и смертность от ТБ, так как являются основной причиной перерывов в лечении. Наиболее тяжелые из ПР – токсико-аллергические реакции, которые чаще приобретают затяжное течение и трудно поддаются корригирующей терапии. Такая ситуация способствует росту распространенности лекарственно устойчивого ТБ, что в свою очередь приводит к значительному увеличению расходов на здравоохранение.

В Украине, как и других странах мира, нет унифицированных и стандартизированных лабораторных методов диагностики токсико-аллергических ПР к противотуберкулезным препаратам. В распоряжении врача для диагностики токсических реакций практически есть только общеклинические и биохимические лабораторные диагностические методы, а наиболее распространенным методом этиологической диагностики медикаментозной аллергии продолжают оставаться кожные пробы с растворами лекарственных препаратов, которые могут позволить прекратить дальнейшее ухудшение состояния больного и базируются на исключении из комплексного лечения проблемного медикамента.

Следовательно, необходимы дополнительные тщательные исследования, требующие усовершенствования диагностических методов, в частности иммунологических и биохимических, для обоснования дифференциальной лабораторной диагностики ПР, в частности токсико-аллергических ПР к ПТП при лечении больных туберкулезом.

**Ключевые слова:** диагностика, токсико-аллергические реакции, противотуберкулезная терапия.



## Abstract

The spread of tuberculosis in Ukraine is forcing scientists and doctors to use more intensive chemotherapy with an increase in the number of components and duration of treatment, which leads to more frequent adverse reactions (AR). Recently, ARs have been recognized as a source of unresolved practical and public health problems and have added a significant negative contribution to TB morbidity and mortality, as they are a major cause of treatment interruptions. The most severe of the AR – toxic-allergic reactions, which often take a long time and are difficult to correct. This situation increases the prevalence of drug-resistant TB, which in turn leads to a significant increase in health care costs.

In Ukraine, as well as in other countries of the world, there are no unified and standardized laboratory methods of diagnosis of toxic-allergic AR to anti-tuberculosis drugs. The doctor has only general clinical and biochemical laboratory diagnostic methods at his disposal for the diagnosis of toxic reactions, and the most common method of etiological diagnosis of drug allergy continues to be skin tests with drug solutions, which can stop further deterioration of the patient's condition and are based on the exclusion from the complex treatment of the problem drug.

Therefore, additional careful research is needed, requiring improvement of diagnostic methods, in particular immunological and biochemical, to substantiate the differential laboratory diagnosis of AR, in particular toxic-allergic AR to PTP in the treatment of patients with tuberculosis.

**Key words:** diagnosis, toxic-allergic reactions, anti-tuberculosis therapy.