

Дуденко Е.В., Тыныстанова Р.И., Сыдыкова С., Токторгазиева К.А.

**КУРГАК УЧУК ООРУСУ МЕНЕН ООРУГАНДАРДЫН
ДАРЫЛАРГА АЛЛЕРГИЯСЫН ЛАБОРАТОРДУК
ЖОЛ МЕНЕН АНЫКТОО**

Дуденко Е.В., Тыныстанова Р.И., Сыдыкова С., Токторгазиева К.А.

**ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОЙ
АЛЛЕРГИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

E. V. Dudenko, R. I. Tynystanova, S. Sydykova, K. A. Toktorgazieva

**LABORATORY DIAGNOSTICS OF DRUG ALLERGY
IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS**

УДК: 616-002.5: 615.724.8: 612.017.3

Кургак учук оорусунун (КУО) дарыларга аллергиясы (ДА) азыркы илимдин эң жогорку көйгөйү болуп эсептелет. Кургак учук оорусуна каршы дарыларга болгон аллергиясын табуу биздин максат болду. 221 КУО ДАсы бар деп аныктадык. Салыштыруу тобуна 26 КУО ДАсы пайда болгон жок деп табылды. IV типтеги сезгичтик жолу же кандын тундурмасындагы сенсибилизация учурундагы кандын ак бөлүкчөсүнүн лизиси (СКАБЛА) менен лаборатордук аныктоо колдонулду. Кургак учук оорусуна каршы дарылардын I типтеги 4 кургак учук оорусуна каршы дарылары (изониазид-Н, рифампицин-Р, пиразинамид-З, этамбутол-Е) жана II типтеги 5 кургак учук оорусуна каршы дарылары (левокс-Лфх, циклосерин-Сс, протионамид-Рт, каприомицин-Ст, пазер-РАС) жана витамин В6ге аллергиясын аныктадык. 221 КУО ДАсы барлардын 93,2%ти СКАБЛА аныктоосу өтө сезгичтиктин IY типтегиси менен көрсөттү. Аныктоодо СКАБЛА спецификасы 62%ти түздү, аныктоонун сезгичтиги 93%ке, аныктоонун эффективүүлүгү 89,9%ке жетти. Ошондуктан СКАБЛА кургак учук оорусуна каршы дарылардын аллергиясын аныктоодо иммундук көрсөткүчтөрдү изилдөө менен жогорку деңгээлдеги сезгичтигин жана эффективүүлүгүн көрсөттү.

Негизги сөздөр: дарыларга аллергия, сенсибилизация, өтө сезгичтиктин IY түрү, кандын ак бөлүкчөсүнүн лизиси, кургак учук оорусу, ооруга каршы дарылар, иммундук көрсөткүчтөр.

Лекарственная аллергия (ЛА) при туберкулезе (ТБ) является актуальной проблемой современной науки. Целью исследования являлось выявление наличия ЛА на противотуберкулезные препараты у больных ТБ. Объект исследования – 221 больной ТБ с подозрением на ЛА. Контрольная группа – 26 больных ТБ без признаков ЛА. Использован лабораторный метод определения IV типа гиперчувствительности или клеточно-опосредованного типа ЛА – реакция сенсибилизации лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Выполнено выявление ЛА к 4-м противотуберкулезным препаратам I ряда (изониазид-Н, рифампицин-Р, пиразинамид-З, этамбутол-Е), 5-ти II ряда (левокс-Лфх, циклосерин-Сс, протионамид-Рт, каприомицин-Ст, пазер-РАС) и витамину В6. Методом

РСЛЛ IV тип гиперчувствительности выявлен у 93,2% из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА. Диагностическая специфичность РСЛЛ составила 62%, диагностическая чувствительность – 93%, диагностическая эффективность – 89,9%. Таким образом, показана высокая диагностическая чувствительность и эффективность РСЛЛ как метода определения ЛА к противотуберкулезным препаратам, основанного на изучении иммунных механизмов ЛА при ТБ.

Ключевые слова: туберкулез, лекарственная аллергия, сенсибилизация, гиперчувствительность IV типа, противотуберкулезные препараты, лизис лейкоцитов, иммунная система.

Drug allergy (DA) in tuberculosis (TB) is an actual problem of modern science. The purpose of this study was to identify the presence of DA to anti-TB drugs in patients with TB. The object of the study – 221 patients with TB, DA could be suspected. Control group – 26 patients with TB, who did not have signs of DA. Laboratory method was used to determine the IY type of hypersensitivity or cell-mediated type of DA - the reaction of sensibilization of leukocyte lysis (RSLL). DA was detected for 4 first-line (isoniazid-H, rifampicin-R, pyrazinamide-Z, ethambutol-E), 5 second-line anti-TB drugs (levox-Lfx, cycloserine-Cs, protionamid-Pt, capreomycin-Cm, paser-PAS) and for vitamin B6. Using the RSLL method, IV type of hypersensitivity detected in 93,2% of the 221 patients with TB suspected of having DA. The diagnostic specificity of RSLL was 62%, diagnostic sensitivity – 93%, diagnostic efficiency – 89,9%. Thus, the high diagnostic sensitivity and efficiency of RSLL as a method for detecting the presence of DA for anti-TB drugs on the basis of the studying of the immune mechanisms of DA in tuberculosis was shown.

Key words: tuberculosis, drug allergy, sensibilization, the IY type of hypersensitivity, anti-tuberculosis drugs, leukocyte lysis, immune system.

Введение. Одной из основных причин неэффективности противотуберкулезной химиотерапии является плохая переносимость противотуберкулезных препаратов вследствие наличия нежелательных реакций (НР) на применение данных химиопрепаратов. Лекарственная аллер-

гия (ЛА) входит в число наиболее распространенных НР. Частота аллергических реакций на противотуберкулезные препараты первого ряда составляет от 10,5% до 37,0% [1]. Препараты второго ряда также вызывают значительное количество аллергических реакций.

ЛА – это НР, развивающаяся по иммунным механизмам [2]. Развитию ЛА предшествует период сенсибилизации, когда образуются антитела и иммунные Т-лимфоциты. Аллергия – это специфическая повышенная вторичная иммунная реакция на аллерген, который взаимодействует с образовавшимися антителами или иммунными Т-лимфоцитами [3]. На лекарственные препараты возможно развитие как ЛА, так и псевдоаллергических форм гиперчувствительных реакций, часто имеющих идентичные клинические проявления [4]. В случае ЛА требуется десенсибилизирующая терапия и замена препарата, спровоцировавшего реакцию, на альтернативный [5].

Туберкулез (ТБ) является инфекционно-аллергическим заболеванием, и в его развитии участвует преимущественно IV тип ЛА (клеточно-опосредованные реакции) или гиперчувствительность замедленного типа. В этих реакциях главную роль играют Т-лимфоциты [6, 7]. В развитии ЛА также имеет значение участие антител, полиморфно-ядерных лейкоцитов (гранулоцитов) и макрофагов [8]. ЛА и иммунные механизмы ЛА при ТБ являются актуальной проблемой современной науки [9, 10].

Лабораторные методы диагностики ЛА *in vitro* имеют преимущество безопасности для больного [11]. Однако, следует отметить, что достоверность лабораторных методов диагностики ЛА варьирует в пределах 60-85% в зависимости от препарата и типа гиперчувствительности [12]. Кроме того, при лабораторной диагностике ЛА IV типа отмечаются неопределенные случаи [13]. В связи с этим, стоит задача разработки новых и совершенствования имеющихся методов аллергодиагностики [14].

Цель исследования. Выявление наличия ЛА на противотуберкулезные препараты у больных ТБ.

Материал и методы. Объект исследования – 221 больной ТБ. Из данных больных: у 158 (71,5%) диагностирован туберкулез легких ТБЛ и у 63 (28,5%) – внелегочный туберкулез ВЛТ. Из числа больных ТБЛ: у 59 (37,3%) – множест-

венная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий ТБ и у 99 (62,7%) – лекарственная чувствительность ЛЧ ТБЛ. Контрольная группа – 26 больных ВЛТ без признаков ЛА.

Материал исследования – периферическая кровь данных больных. Дизайн работы – проспективное исследование. Использован метод определения IV или клеточно-опосредованного типа ЛА: РСЛЛ (реакция сенсибилизации лизиса лейкоцитов). Выполнена адаптация метода для выявления ЛА к 4-м противотуберкулезным препаратам I-го (изониазид-Н, рифампицин-Р, пиазинамид-З, этамбутол-Е), 5-ти II-го ряда (левокс-Lfx, циклосерин-Cs, протионамид-Pt, каприомицин-Cm, пазер-PAS) и витамину В6.

Результаты исследования методом РСЛЛ разделены на три группы:

- Отрицательные (РСЛЛ-) – от 0% до 10% лейкоцитов элиминированы в процессе инкубации крови с противотуберкулезным препаратом.
- Слабоположительные (РСЛЛ±) – элиминированы более 10%, но менее 20% лейкоцитов.
- Положительные (РСЛЛ+) – элиминированы от 20% и более лейкоцитов.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием электронных таблиц Excel-5.0. Исследуемые величины представлены в виде доверительного интервала ДИ ($M \pm tm$), $t = 2,00$ и уровень значимости $p < 0,05$, для относительных величин вычислялись доли (%).

Результаты и обсуждение. Выполнено обследование 221 больного ТБ с подозрением на ЛА. РСЛЛ+ по одному или более препаратам выявлен у 149 (67,4%), РСЛЛ± по одному или более препаратам - у 57 (25,8%) и РСЛЛ- по всем исследованным препаратам - у 15 (6,8%) из данных 221 больных ТБ. Таким образом, IV тип гиперсенсибилизации выявлен у 206 (93,2%) больных из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА (РСЛЛ+ и РСЛЛ±), а отсутствие данной реакции лейкоцитов по всем исследованным препаратам – у 15 (6,8%) больных ТБ из 221 обследованных (РСЛЛ-). В контрольной группе выявлены 4 больных с РСЛЛ+ (15,4%), 6 – с РСЛЛ± (23,1%) и 16 с РСЛЛ- (61,5%). Относительные результаты РСЛЛ+, РСЛЛ± и РСЛЛ- по всем клиническим формам показали значимое статистическое различие по отношению к результатам контрольной группы. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты РСЛЛ на противотуберкулезные препараты по клиническим формам, ДИ ($M \pm tm$), %

№	Клинические формы	РСЛЛ+		РСЛЛ±		РСЛЛ-	
		n	%	n	%	n	%
1.	ТБЛ n=99	64	64,6±13,0	26	26,2±8,8	9	9,1±5,8
2.	МЛУ n=59	43	72,9±11,6	13	22,0±10,8	3	5,1±5,8
3.	ВЛТ n=63	42	66,7±11,8	18	28,6±11,6	3	4,8±5,4
4.	Всего n=221	149	67,4±6,4	57	25,8±5,8	15	6,8±3,4
5.	Контроль n=26	4	15,4±14,2	6	23,1±16,6	16	61,5±19,0
			$P_{1,2,3,4}<0,05$		$P_{1,2,3,4}>0,05$		$P_{1,2,3,4}<0,05$

Примечание - 1. n – количество обследованных больных туберкулезом.

В таблице 2 представлен результат РСЛЛ отдельно на каждый противотуберкулезный препарат. Наиболее аллергенными препаратами (по сумме РСЛЛ+ и РСЛЛ±) являются: Н (66 или 49,6% больных ТБ с наличием IV типа ЛА (31 с РСЛЛ+ и 35 с РСЛЛ±) из 133 обследованных на лизис лейкоцитов под воздействием Н, также Z (46,3%) и Cs (46,4%). В группе РСЛЛ± Pt имеет наименьший относительный показатель встречаемости аллергических реакций (10,1±6,8%) и его статистическое различие по

отношению к аналогичному показателю Н, R, Z и среднему показателю по всем препаратам (19,8±2,4%) является значимым ($P<0,05$).

Таким образом, IV тип гиперчувствительности отмечен в 463 (42,6%) из 1087 исследований у 221 больного ТБ с подозрением на ЛА. Из 104 исследований контрольной группы, 84 (80,8%) показали отсутствие лизиса лейкоцитов при инкубировании с противотуберкулезными препаратами.

Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты РСЛЛ на противотуберкулезные препараты, ДИ ($M \pm tm$), %

№	Препарат	n	РСЛЛ+		РСЛЛ±		РСЛЛ-	
			n	%	n	%	n	%
1.	Н	133	31	23,3±7,4	35	26,3±7,6	67	50,4±8,6
2.	R	121	26	21,5±7,4	24	19,8±7,2	71	58,7±9,0
3.	Z	214	48	22,5±5,8	51	23,8±5,8	115	53,7±6,8
4.	E	157	36	22,9±6,8	27	17,2±6,0	94	59,9±7,8
5.	Lfx	94	22	23,4±8,8	20	21,3±8,4	52	55,3±10,2
6.	Pt	79	21	26,6±10,0	8	10,1±6,8	50	63,3±10,8
						$P_{1,2,3,11}<0,05$		
7.	Cm	85	16	18,8±8,4	14	16,3±8,0	55	64,7±10,4
8.	Cs	84	23	27,4±9,8	16	19,0±8,6	45	53,6±10,8
9.	PAS	67	16	23,9±10,4	12	17,9±9,4	39	58,2±12,0
10.	B6	53	9	17,0±10,4	8	15,1±9,8	36	67,9±12,8
11.	Всего	1087	248	22,8±2,6	215	19,8±2,4	624	57,4±3,0
				$P>0,05$		$P_6<0,05$		$P>0,05$

Примечание - 1. n – количество обследованных больных туберкулезом.

Заключение. В процессе исследований реакция лизиса лейкоцитов при инкубации с противотуберкулезным препаратом выявлена у 206 (93,2%) (РСЛЛ+ и РСЛЛ±) из 221 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА.

Ранее (2016 год) в нашей лаборатории про-

водились предварительные исследования больных ТБ методом РСЛЛ, РСЛЛ+ и РСЛЛ± определен у 93,7% из 79 обследованных больных ТБ с подозрением на ЛА [15].

Выполнено обследование с использованием РСЛЛ 26 больных ВЛТ без признаков ЛА (кон-

трольная группа). В контрольной группе выявлены 4 больных с РСЛЛ+ (15,4%), 6 – с РСЛЛ± (23,1%) и 16 с РСЛЛ- (61,5%).

Таким образом, в контрольной группе без признаков ЛА 61,5% больных ТБ, а в группе с ЛА – 6,8% показали отсутствие реакции лейкоцитов на инкубирование с противотуберкулезными препаратами.

На основании результатов исследований проведены вычисления [16]: диагностическая специфичность

$$\text{РСЛЛ-ДС} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\% = 62\%,$$

диагностическая чувствительность

$$\text{РСЛЛ – ДЧ} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\% = 93\%,$$

диагностическая эффективность

$$\text{РСЛЛ – ДЭ} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\% = 89,9\%,$$

где: ИО – истинно отрицательный результат, ЛП – ложноположительный, ИП – истинно положительный, ЛО – ложноотрицательный.

Согласно литературным источникам, достоверность лабораторных методов диагностики ЛА in vitro составляет 60-70% [12]. Результаты данного исследования соответствуют литературным источникам.

Литература:

- Иванова Д.А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование. Дисс... на соискание ученой степени д.м.н. 14.01.16 фтизиатрия. - Москва, 2018. - 335с.
- Mirakian R, Ewan P.W. BSACI guidelines for management of drug allergy. *Clinical Experimental Allergy*. 2008. - 39(1). - 43-61.
- Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г. Реакции гиперчувствительности: механизмы развития, клинические проявления, принципы диагностики (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014.-5. - 27-36.
- Елисеева Т.И., Балаболкин И.И. Аллергические реакции на лекарственные средства: современные представления (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2016. - 8(1). - 159-172.
- Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. (ред.) Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: резюме. - Москва, РФ: Медицина-Здоровье, 2011. - 12с.
- Новиков П.Д., Новиков Д.К., Титова Н.Д. Диагностика аллергии и гиперчувствительности: ведущее значение клеточных методов. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2016. - 4. - 25-29.
- Palomares O., Martin-Fontecha O., Lauener M.R. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes and Immunity*. 2014; 15:511-520. Available from: <http://www.nature.com/gene/journal/v15/n8/full/gene.201445a.html>.
- Демко И.В. Лекарственная аллергия. *Сибирское медицинское обозрение*. - 2013. - 4. - 83-87.
- Cliff J.M., Kaufmann S.H., McShane S.H. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunological Reviews*. 2015; 264(1):88-102. Available from: www.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12269/full.
- Thong B, Chia F, Tan S. A retrospective study on sequential desensitization rechallenge for antituberculosis drug allergy. *Asia Pacific Allergy*. 2014. - 4(3). - 156-163. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4116042.
- Пухлик Б.М., Победенная Г.П., Матвеева Е.В. Лекарственная аллергия как проявление побочной реакции на лекарственные средства: современное состояние проблемы. *Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология*. 2012. - 9. - 54-9.
- Дрынов Г.И., Ушакова Д.В., Сластишенская И.Е. Место современной лабораторной диагностики в практической аллергологии. *Лабораторная служба*. 2014. - 2. - 42-7.
- Дуденко Е.В., Сыдыкова С. Выявление лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты с использованием иммунологических лабораторных методов. / *Республиканский научно-теоретический журнал «Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана»*, №8. - Бишкек, 2017. - С. 57-59.
- Карпук И.Ю. Диагностика аллергии на местные анестетики в реакции антиген индуцированного повреждения лейкоцитов. *Вестник ВГМУ*. - 2010; 9(1). - 1-8.
- Дуденко Е.В., Сыдыкова С., Кожомкулов Дж.К., Кожомкулов М.Дж. Уровень лизиса лейкоцитов при лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты. *Здравоохранение Кыргызстана*. 2016. - 4. - 34-36.
- Карпук Н.А. Диагностика аллергии на металлические изделия в реакции аллерген индуцированного повреждения лейкоцитов. *Медицинские новости*. 2012. - 6. - 75-76.
- Хаитов Р.М., Ильина Н.И. (ред.) *Аллергология и иммунология: национальное руководство*. - М.: РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2009. - 656 с.

Рецензент: к.биол.н. Мусаева А.М.