

Дуденко Е.В., Токтогонова А.А., Сыдыкова С.

**КӨП ДАРЫГА ТУРУКТУУ КУРГАК УЧУК ООРУЛУУЛАРДЫН ӨЗГӨЧӨ
ЖАНА КЫСКА ХИМИОТЕРАПИЯ ЖОЛУ МЕНЕН ДАРЫЛООДО КУРГАК УЧУК
ООРУСУНА КАРШЫ ДАРЫЛАРГА АЛЛЕРГИЯСЫН ИЗИЛДӨӨ**

Дуденко Е.В., Токтогонова А.А., Сыдыкова С.

**АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ НА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ У БОЛЬНЫХ
ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ, ПОЛУЧАВШИХ
ЛЕЧЕНИЕ ПО ИНДИВИДУАЛЬНОЙ И КРАТКОСРОЧНОЙ СХЕМАМ ХИМИОТЕРАПИИ**

E.V. Dudenko, A.A. Toktogonova, S. Sydykova

**ALLERGIC REACTION TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN MULTIDRUG-RESISTENT
TUBERCULOSIS PATIENTS WHO RECEIVED TREATMENT ACCORDING TO INDIVIDUAL
AND SHORT-TERM CHEMOTHERAPY REGIMEN**

УДК: 616-002.5:615.724.8:612.017.3

Дарыларга аллергия (ДА) – бул жагымсыз кубулуш (ЖК) көп дарыларга туруктуу кургак учук оорусун (КДТ КУ) химиотерапия менен дарылоодо дарыланууну үзгүлтүкө учуратууга алып келет. Изилдөөнүн негизи КДТ КУ оорусун өзгөчө дарылоо (ӨД) жана кыска дарылоо (КД) химиотерапия менен кургак учука каршы дарыга (КУКД) ДА аныктадык. Изилдөөдө 30 КДТ КУ оорулунун арасынан ӨД 20/66,7%, КД 10/33,3% болуп эсептелди. Аныктоодо КДТ КУ оорулунун перифериялык каны аркылуу жүргүзүлдү. ДА кандын тундурмасындагы сенсибилизация учурундагы кандын ак бөлүкчөсүнүн лизиси (СКАБЛА) лаборатордук аныктоосу колдоонулду. Изилдөөнүн кооздому проспективдүү. Статистикалык талдоо SPSS16.0 колдонмосу жүргүзүлдү. 30 КДТ КУ оорусунун ДА (СКАБЛА+) оң көрсөткүчү 17/56,7% анын ичинен ӨД 10/58,8%, КД 7/41,2% аныкталды. Күмөндүү (азырак оң түрдөгү көрсөткүч) – 8/26,7% оорулудан (ӨД 7/87,5%, КД 1/12,5%) табылды. КДТ КУ үч жана андан көп КУКД аллергиясы 30 оорулунун арасынан 9/30,0%, мындан (ӨД - 5/55,6%, КД – 4/44,4%) аныкталды.

Негизги сөздөр: дарыларга аллергия, кургак учук, көп дарыга туруктуу, өзгөчө дарылоо, кыска дарылоо, химиотерапия, лейкоцит лизиси.

Лекарственная аллергия (ЛА) – это нежелательное явление (НЯ) при химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ), которое приводит к прерыванию лечения. Целью исследования являлось выявление ЛА на противотуберкулезные препараты (ПТП) у больных МЛУ ТБ, получавших лечение по индивидуальной (ИР) и краткосрочной (КР) схемам химиотерапии. Объектом исследования являлись 30 больных МЛУ ТБ. Из данного числа: 20/66,7% пациентов получали лечение по ИР и 10/33,3% по КР схеме лечения. Материалом для исследования служили образцы периферической крови. Для выявления ЛА использовалась реакция сенсибилизации лизиса лейкоцитов (РСЛЛ). Дизайн исследования – проспективный. Статистический анализ проводился с использованием SPSS 16.0. Наличие ЛА (РСЛЛ+) отмечено в 17/56,7% случаях из 30 больных МЛУ ТБ (ИР - 10/58,8%, КР - 7/41,2%). Сомнительный (слабоположительный результат) – у 8/26,7% пациентов (ИР-7/87,5%, КР-1/12,5%). Количество больных МЛУ ТБ с аллергической реакцией (АР) к 3 ПТП наибольшее и составило 9/30,0% пациентов из 30 больных с МЛУ ТБ (ИР – 5/55,6%; КР – 4/44,4%).

Ключевые слова: лекарственная аллергия, туберкулез, множественная устойчивость, индивидуальный режим, краткосрочный режим, химиотерапия, лизис лейкоцитов.

Drug allergy (DA) is adverse event (AE) in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) chemotherapy that leads to treatment

interruption. The aim of the study was to identify DA to anti-tuberculosis drugs (ATD) in MDR-TB patients who received treatment according to individual (IR) and short-term (STR) chemotherapy regimen. The object of the study was 30 MDR-TB patients. Of this number: 20/66,7% patients received treatment according to the IR and 10/33,3% according to the STR. Samples of peripheral blood served as the material for the study. The leukocyte lysis sensitization test (LLST) was used to detect DA. Study design: prospective. Statistical analysis was carried out using the SPSS16.0. Positive DAs (LLST+) were detected in 17/56,7% of 30 MDR-TB patients (IR – 10/58,8%, STR – 7/41,2%). Questionable (weakly positive result) – in 8 / 26,7% (IR – 7/87,5%, STR – 1/12,5%). Allergical reactions (ARs) to 3 ATD were largest and amounted to 9/30,0% of 30 MDR-TB patients (IR – 5/55,6%, STR – 4/44,4%).

Key words: drug allergy, tuberculosis, multidrug-resistant, individual treatment, short-term treatment, chemotherapy, leukocyte lysis.

Введение. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в 2019 году в мире заболело туберкулезом (ТБ) 10 миллионов человек, из этого числа 206 тысяч 030 человек заболели ТБ с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий (МЛУ ТБ) [1]. При химиотерапии МЛУ ТБ может происходить возникновение нежелательных явлений (НЯ), что приводит к временному прерыванию или прекращению химиотерапии [2, 3, 4, 5].

Частота развития НЯ у больных МЛУ ТБ составляет 57,6%-97,0% [6, 7, 8]. Одним из распространенных НЯ является аллергическая реакция (АР) на противотуберкулезные препараты (ПТП) или лекарственная аллергия (ЛА). При химиотерапии МЛУ ТБ, ЛА колебалась в широких пределах и составляла от 25,0% до 47,1% случаев [9]. В случае ЛА требуется десенсибилизирующая терапия и замена препарата, спровоцировавшего АР, на альтернативный ПТП [10].

Таким образом, ЛА снижает эффективность химиотерапии МЛУ ТБ, поэтому раннее выявление ЛА к ПТП является дополнительным методом повышения экономической эффективности химиотерапии МЛУ ТБ для использования в условиях Кыргызстана. В настоящее время не существует совершенно достоверных методов диагностики ЛА. Достоверность лабораторных методов диагностики ЛА варьирует в

пределах 60-85% в зависимости от препарата и типа гиперчувствительности [11,12]. Кроме того, по результатам лабораторных исследований отмечаются неопределенные результаты [13]. Таким образом, ЛА при ТБ является актуальной проблемой современной науки [14, 15].

Цель исследования состоит в выявлении ЛА на противотуберкулезные препараты (ПТП) у больных МЛУ ТБ, получавших лечение по индивидуальной (ИР) и краткосрочной (КР) схемам химиотерапии.

Материал и методы. Объект исследования - 30 больных МЛУ ТБ. Из данного числа 20/66,7% больных получали лечение по ИР и 10/33,3% по КР схеме лечения. Материалом исследования являлась периферическая кровь данных больных МЛУ ТБ. Дизайн работы – проспективное исследование. Проводилось *in vitro* определение IV или клеточно-опосредованного типа ЛА. Использовался метод РСЛЛ к 13 лекарственным препаратам: изониазид (H), пиразинамид (Z), этамбутол (E), протионамид (Pt), левофлоксацин (Lfx), клофазимин (Cfz), линазолид (Lzd), бедаквилин (Bdq), циклосерин (Cs), пиридоксин (витамин B6), моксифлоксацин (Mfx), амикацин (Am), деламанид (Dlm). Проводилась инкубация лейкоцитов больных с

ПТП, происходил лизис лейкоцитов под воздействием ПТП, и, как следствие, выявление у пациента АР к одному препарату или более.

Результаты исследования методом РСЛЛ разделены на три группы:

1. Отрицательные РСЛЛ – отсутствие АР на ПТП (0% -10% лизиса).
2. Слабоположительные РСЛЛ± – слабая АР на ПТП (от 10% до 20% лизиса).
3. Положительные РСЛЛ+ – от 20% и более лейкоцитов разрушились в процессе инкубации с ПТП.

Статистическая обработка результатов проводится с применением пакета программ SPSS16.0. Определены частоты и доли относительных величин.

Результаты и обсуждение. Проведено обследование 30 больных МЛУ ТБ, из данного количества 20/66,7% больных получали лечение по ИР и 10/33,3% по КР схеме лечения. В группу ИР входили 6/30,0% мужчин и 14/70,0% женщин, средний возраст больных этой группы составил 36,0±3,5 лет. В группу КР входили 2/20,0% мужчины и 8/80,0% женщин, средний возраст больных этой группы составил 31,0±5,2 лет. Среди больных чаще встречалась инфильтративная форма туберкулеза легких в количестве 21/70,0% пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных МЛУ ТБ по клиническим формам, n=30

№	Клиническая форма МЛУ ТБ	n=30		ИР n=20		КР n=10	
		n	%	n	%	n	%
1.	Инфильтративный туберкулез легких	21	70,0	13	61,9	8	38,1
2.	Диссеминированный туберкулез легких	3	10,0	3	100,0	0	0
3.	Экссудативный плеврит	2	6,7	1	50,0	1	50,0
4.	Очаговый туберкулез легких	1	3,3	1	100,0	0	0
5.	Фиброзно-кавернозный туберкулез	1	3,3	1	100,0	0	0
6.	Казеома	1	3,3	0	0	1	100,0
7.	Туберкулез шейных лимфоузлов	1	3,3	1	100,0	0	0

Примечание: n - число больных МЛУ ТБ.

По данным микроскопического исследования мазка мокроты при поступлении в стационар бактериовыделение выявлено у 14/46,7% и микобактерии туберкулеза (МБТ) в мазке не обнаружены у 16/53,3% из 30 больных МЛУ ТБ. В группе ИР бактериовыделение выявлено у 10/50,0% из 20 пациентов и в группе КР - у 4/40,0% из 10 больных.

Реакция лейкоцитов на инкубацию с ПТП дала следующие результаты: положительный результат РСЛЛ+ отмечен у 17/56,7% больных МЛУ ТБ на различные ПТП. Слабоположительные (сомнительные) результаты РСЛЛ± на один или более ПТП по данному тесту выявлены у 8/26,7% пациентов и отрицательный РСЛЛ- ко всем препаратам – у 5/16,7% больных МЛУ ТБ (табл. 2).

Таблица 2

Распределение больных МЛУ ТБ по результатам исследования на наличие гиперчувствительности замедленного типа, n=30

№	Группы по показателям РСЛЛ	n=30		ИР n=20		КР n=10	
		n	%	n	%	n	%
1.	Положительный	17	56,7	10	58,8	7	41,2
2.	Слабоположительный	8	26,7	7	87,5	1	12,5
3.	Отрицательный	5	16,7	3	60,0	2	40,0

Примечание: n число больных МЛУ ТБ.

В ходе исследований выявлено, что у каждого обследованного больного может быть АР на один, два или большее число ПТП. Количество больных МЛУ ТБ с АР (замедленный тип ЛА) к 3 ПТП наибольшее

и составило 9/30,0% пациентов, 7/23,3% больных МЛУ ТБ показали АР к 1 ПТП. У 5/16,7% больных из 30 нет АР на ПТП (табл. 3).

Таблица 3

Наличие АР к данному количеству ПТП, n=30

№	Количество ПТП	n=30		ИР n=20		КР n=10	
		n	%	n	%	n	%
1.	к 3 ПТП	9	30,0	5	55,6	4	44,4
2.	к 1 ПТП	7	23,3	7	100,0	0	0
3.	к 2 ПТП	4	13,3	2	50,0	2	50,0
4.	к 4 ПТП	2	6,7	2	100,0	0	0
5.	к 6 ПТП	2	6,7	0	0	2	100,0
6.	к 5 ПТП	1	3,3	1	100,0	0	0
7.	нет АР	5	16,7	3	60,0	2	40,0

Примечание: n – число больных МЛУ ТБ, обследованных методом РСЛЛ.

Таким образом, в результате данного исследования, положительный результат РСЛЛ+ (наличие АР) отмечен в 17/56,7% случаев из 30 больных МЛУ ТБ (ИР - 10/58,8%, КР - 7/41,2%), слабopоложительный РСЛЛ± выявлен у 8/26,7% (ИР-7/87,5%, КР-1/12,5%). Количество больных МЛУ ТБ с АР к 3 ПТП наибольшее и составило 9/30,0% пациентов из 30 больных с МЛУ ТБ (ИР – 5/55,6%; КР – 4/44,4%).

Литература:

1. Всемирная организация здравоохранения: Глобальный веб-сайт [Электронный ресурс]. 2020 [дата доступа: 2020, октябрь 4]; Режим доступа: <http://who.int/ru/news-room/factsheets/detail/tuberculosis>.
2. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ. - 2019. - 120 с.
3. Maryandyshev A.O., Kulizhskaya A.I., Khimova E.S., Perkhin D.V., Svshnikova O.M., Presnova S.E., et al. Short course treatment regimens for multiple drug resistant tuberculosis in Arkhangelsk, Murmansk and Belgorod Regions. Tuberculosis and Lung Diseases. 2019;97(7):5-10. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-7-5-10>.
4. Щегерцов Д.Ю., Филинюк О.В., Буйнова Л.Н., Земляная Н.А., Кабанец Н.Н., Аллилуев А.С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни лёгких. 2018;96(3):35-43.
5. Gupta A., Kumar V., Natarajan S., Singla R. Adverse drug reactions and drug interactions in MDR-TB patients. Indian journal of tuberculosis. 2020;67(45):569-78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.09.027>.
6. Dela A.I., Tank N.D., Singh A.P., Piparva K.G. Adverse drug reactions and treatment outcome analysis of DOTS-plus therapy of MDR-TB patients at district tuberculosis centre: A four year retrospective study. Lung India. 2017; 34(6): 522-526. Available from: <https://doi:10.4103/0970.2113.217569>.
7. Mahata G., Rupam Kumar T.A., Sen P., Mukhopadhyay S. A Study on Adverse Drug Reaction Profile of 2nd Line Drugs in Multi Drug Resistant (MDR) and Extensively Drug Resistant (XDR) Tuberculosis Cases Registered under DR-TB Centre in a Tertiary Care Hospital. J. Evolution med. Dent. Sci. 2020; 9(5):280-283. Available from: <https://researchgate.net/profile/pronoysen/publication/340012813>.
8. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016;(3):141-145.
9. Rodina O., Borisov S.E., Ivanova D. Adverse events in patients with MDR TB, treated by three types of the chemotherapy regimens. European Respiratory Journal. 2019;54(63):52-78. Available from: <https://DOI:10.1183/13993003.congress-2019.PA5278>.
10. Белая книга ВАО по аллергии 2011-2012: резюме (ред. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А.). - Москва, РФ: Медицина - Здоровье. - 2011.-12с.
11. Карпук И.Ю. Диагностика аллергии на местные анестетики в реакции антигениндуцированного повреждения лейкоцитов. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2010; 9(1):1-8.
12. Дрынов Г.И., Ушакова Д.В., Сластухенская И.Е. Место современной лабораторной диагностики в практической аллергологии. Лабораторная служба. 2014;(2):42-47.
13. Дуденко Е.В., Сыдыкова С. Выявление лекарственной аллергии на противотуберкулезные препараты с использованием иммунологических лабораторных методов. Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана. 2017; (8):57-59.
14. Cliff JM, Kaufmann S.H, McShane H., van Helden P., O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. Immunological reviews. 2015; 264(1):88-102. Available from: <https://doi.org/10.1111/imr.12269>.
15. Thong B.A., Chia F., Tan S.C., Tan T.C., Khai-Pang L., Wei-Lyn I., et al. Retrospective study on sequential desensitization-rechallenge for antituberculosis drug allergy. Asia pacific allergy. 2014;4(3):156-63. Available from: <https://doi.org/10.5415/apallergy.2014.4.3.156>.