

## I. Общие вопросы гиперчувствительности к лекарственным препаратам

### 1.1. Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам: классификация и взаимоотношения с Т-клетками

Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам представляют собой чрезвычайно гетерогенное явление, характеризующееся этиологическим, патогенетическим и клиническим полиморфизмом. Неоднократно предпринимались попытки классифицировать такие реакции с помощью различных подходов: учет химической структуры соединений, патомеханизмы, локальные и системные клинические проявления и т.д.

Наиболее удачной выглядит современная поуровневая классификация побочных реакций, вызываемых лекарственными препаратами. Побочные реакции, которые относятся к предполагаемым и связаны с фармакологическими эффектами, обозначаются как тип А, а побочные реакции, которые непредсказуемы и определяются индивидуальными особенностями и гиперчувствительностью пациентов, — как тип Б (Naisbitt D.J. et al., 2000).

В контексте выбранной темы нас будет интересовать преимущественно тип Б побочных реакций, вызываемых лекарственными препаратами. В этой связи наиболее применимой выглядит пересмотренная номенклатура, разработанная Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии (2001) (Johansson S.G.O., Hourihane J.O'V., Vovesquet J. et al., 2001). К сожалению, эту номенклатуру очень ограниченно используют не только врачи смежных специальностей, но и аллергологи и клинические иммунологи. В ряде случаев применение устаревших и неунифицированных терминов приводит к путанице и неправильному пониманию процессов и явлений.

Гиперчувствительность вызывает объективные воспроизводимые симптомы и признаки, вследствие воздействия определенного стимула в дозах, к которым обычные субъекты невосприимчивы. При этом термин «гиперчувствительность» является собирательным, включая в себя аллергическую (иммунную) и неаллергическую (неиммунную) гиперчувствительность (рис. 1.1).

Как видно из представленной графической структуры, лекарственные препараты могут вызывать как аллергическую гиперчувствительность, так и неаллергическую. Среди аллергической гиперчувствительности лекарственные препараты могут индуцировать и ИгЕ-опосредованную, и не-ИгЕ-опосредованную аллергическую гиперреактивность.



Рис. 1.1. Графическая структура понятия гиперчувствительности

Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам могут лежать в основе различных заболеваний. Для того, чтобы легче понимать и ориентироваться в том, какие реакции лежат в основе того или иного заболевания, Джелл и Кумбс в 1968 году выделили четыре типа иммунологических реакций. Эти реакции характеризовались: 1) способностью образовывать IgE, которые связывались высокоаффинным рецептором (Fc $\epsilon$ R1) тучных клеток и базофилов; 2) комплементфиксирующими антителами; 3) Т-клетками, которые реализовывали различные формы воспаления. Эта классификация просуществовала многие десятилетия практически в неизменном виде, подтверждая ее глубокое фундаментальное и прикладное значение. Тем не менее, прогресс знаний в области фундаментальной иммунологии и клинической аллергологии

привел к необходимости расширения этой классификации знаниями регуляторных и эффекторных субпопуляциях Т-клеток, цитокинах интерлейкинах и т.п. В последние годы был сделан существенный шаг дополнении классификации Желла и Кумбса не только с учетом этих знаний, но и с предложением концепции фармакологического взаимодействия с иммунными рецепторами (p-i концепция) (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Обновленная классификация Желла и Кумбса  
(no Pichler WJ. 2003; Posadas SJ, Pichler WJ., 2007)**

<b>Иммунная реакция</b>	<b>Механизм</b>	<b>Клинические признаки</b>	<b>Исследование</b>
Тип I	ИгЕ-опосредованная аллергическая реакция немедленного типа (растворимый аллерген активирует тучные клетки)	Аллергические высыпания, ангиоотек, системная анафилаксия, бронхоспазм, аллергический ринит и астма	Прик-тест Внутрикожная проба Определение специфического ИгЕ Провокационная проба
Тип II	ИгG/M-опосредованные цитотоксические реакции (антиген ассоциирован с клетками или матриксом, фагоциты и/или NK клетки атакуют мишени через Fc рецепторы)	Гемолитическая анемия, цитопени, тромбоцитопения (например, пенициллин)	Общий анализ крови/ реакция Кумбса
Тип III	ИгG/M-опосредованные иммунные комплексы (растворимый антиген образует иммунные комплексы, которые распознаются с помощью Fc рецепторов с участием компонента)	Васкулит, лимфаденопатия, лихорадка, артропатия, высыпания, сывороточная болезнь, реакция Артюса	С3, С4, АНФ, АЦА, ФПП, мочевина и электролиты, гистология, рентгенография ОГК
Тип IVa	Tx1 активируют моноциты / макрофаги через интерферон-γ и ФНО-α (антиген представляется клетками или прямо стимулирует Т-клетки, активируются макрофаги)	Контактный дерматит (совместно с реакцией IVc), буллезная экзема, реакция на туберкулин	Аппликационные кожные пробы

Иммунная реакция	Механизм	Клинические признаки	Исследования
Тип IVb	Th2 провоцируют эозинофильное воспаление через ИЛ-5, -4, -13, эотаксин (антиген представляется клетками или прямо стимулирует Т-клетки, активируются эозинофилы)	Хроническая астма и ринит, макулопапулезные высыпания с эозинофилией и т. д.	Аппликационные кожные пробы
Тип IVc	CD4+/CD8+ – цитотоксические клетки разрушают клетки-мишени с помощью перфорина, гранзима В, Fas-лиганда (антиген ассоциирован с клетками или прямо стимулирует Т-клетки)	Контактный дерматит, макулопапулезная, пустулезная и буллезная экзантема, гепатит и т. д.	Аппликационные кожные пробы
Тип IVd	Т-клетки привлекают и активируют нейтрофилы с помощью хемокинов CXCL8, ГКСФ (растворимый антиген презентруется или прямо стимулирует Т-клетки)	ОГЭП, болезнь Бехчета	Аппликационные кожные пробы

Безусловно, в рамках нашей монографии невозможно охарактеризовать современное состояние иммунологии и аллергологии, поэтому будут приведены только основные данные, без которых невозможно полное понимание проблемы гиперчувствительности к лекарственным препаратам.

В обновленной классификации реакций гиперчувствительности к лекарственным препаратам можно выделить две основные группы: антило-опосредованные реакции гиперчувствительности и Т-клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности замедленного типа.

В настоящее время реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам четко классифицированы, описаны их основные механизмы (Schrijvers R. et al., 2015).

### **Антитело-опосредованные реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам**

*Образование антител к лекарственным препаратам определяется способностью лекарств и их метаболитов связываться с растворимыми или клеточно-связанными белками. Естественной реакцией иммунной системы на появление таких «измененных собственных белков» будут*