

DOI: 10.14427/jipai.2017.2.58

Новая концепция механизмов развития лекарственной гиперчувствительности

Д.А. Тюльганова¹, Ш.Ш. Насаев¹, Е.К. Титерина¹, М.А. Родионова², И.А. Чугреев¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, Россия

² ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, Россия

New concept about mechanisms of the germination of drug hypersensitivity

D.A. Tyulganova¹, S.S. Nasaev¹, E.K. Titerina¹, M.A. Rodionova², I.A. Chugreev¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Аннотация

В обзоре литературных данных кратко представлены привычные взгляды на патогенез реакций лекарственной гиперчувствительности, опосредованные реакциями антител с антигенами. Помимо этого рассмотрены данные, дающие представления о других, в корне отличающихся механизмах, которые описываются новой концепцией взаимодействия лекарственных препаратов с клетками иммунной системы. Показано, что процессы, которыми оперирует эта концепция, имеют практическое клиническое значение, исследования в этой области могут дополнить привычные взгляды на механизмы формирования реакций лекарственной гиперчувствительности, а дальнейшие исследования в этой области могут внести значительный вклад в превентирование патологических состояний, связанных с приемом лекарств, представить возможность дифференциальной диагностики подобных реакций и, следовательно, повысить эффективность мер по купированию этих состояний.

Ключевые слова

Побочные эффекты, фармакологическое взаимодействие, гиперчувствительность, лекарственная аллергия, концепция ФВ.

Реакции лекарственной гиперчувствительности

Многие патологические состояния, возникающие при приеме лекарственных препаратов, имеют в основе своего развития иммунологические механизмы. Среди них реакции токсического

Summary

In the review of the literature data, the usual views on the pathogenesis of drug hypersensitivity reactions mediated by the reactions of antibodies with antigens are briefly presented. In addition, data, that give an idea of other, fundamentally different mechanisms, which are described by a new concept of the interaction of drugs with the cells of the immune system are presented. It is shown that the processes, that this concept operates on, have practical clinical significance, studies in this field can supplement the usual views on the mechanisms of the formation of drug hypersensitivity reactions, and further research in this field can make a significant contribution to the prevention of pathological conditions associated with taking medications, to present the possibility of differential diagnosis of such reactions and, consequently, to increase the effectiveness of measures to stop these conditions.

Keywords

Side effects, pharmacological interaction, hypersensitivity, drug allergy, p-i concept.

эпидермального некролиза, злокачественная экссудативная эритема, пурпура и геморрагическая сыпь, и более часто встречающиеся анафилактические и анафилактоидные реакции. Как правило, врачи и пациенты применительно к этим состояниям используют термин «лекар-

ственная аллергия», однако целостной теории, раскрывающей механизмы их развития, до сих пор нет. Между тем, аллергия это патологическая реакция с четко определенным патогенезом и сопутствующими характерными морфологическими и функциональными изменениями организма на всех уровнях, в том числе и молекулярном. В настоящее время возникновение аллергической реакции, индуцированной приемом лекарств описывается гаптенной теорией, которая подразумевает, что низкомолекулярное вещество (называемое гаптенем, в данном случае- лекарственный препарат) способно вызвать изменения конформации эндогенных белков таким образом, что они становятся иммуногенными. Таков механизм аллергической реакции - реакции гиперчувствительности I типа по общепринятой классификации Джелла и Кумбса (1963)[1] - патологического состояния, опосредованного преимущественно молекулами иммуноглобулинов класса E, и, в ряде случаев, иммуноглобулинами других классов. Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции, помимо взаимодействия антител с антигенами опосредованы также и дегрануляцией клеток врожденного иммунитета - эозинофилов, базофилов и, в меньшей мере, других. В результате дегрануляции происходит выброс большого количества медиаторов иммунного ответа и вазоактивных веществ, что и определяет патогенез реакции и тактику мер по её предотвращению и купированию. Однако, употребление термина «аллергия» как четко установленного патологического состояния оказывается не всегда правомерным, ведь системные побочные явления приема лекарственных препаратов могут развиваться не только по типу аллергической реакции, но и согласно другим механизмам развития гиперчувствительности: так, взаимодействиями антител с антигенами обусловлено возникновение васкулитов и нефритов, индуцированных приемом лекарств, по классическому механизму развития реакции гиперчувствительности III типа, II тип гиперчувствительности также опосредован реакцией преципитации. Однако, все эти механизмы относятся к гуморальным реакциям - взаимодействию антител с антигенами, хотя вспомогательную роль, безусловно, играют и клеточные элементы - антигенпрезентирующие клетки (АПК) и популяция Т-хелперов. Тем не менее, исследования последних лет показывают, что в развитии системных побочных эффектов могут играть роль и исключительно клеточные взаимодействия, обеспечивая иммунный ответ,

протекающий по типу гиперчувствительности IV типа.

Фармакологическое взаимодействие

Не так давно появилась концепция, которая вскрыла другие, клеточно-опосредованные механизмы лекарственной гиперчувствительности. Она появилась в конце прошлого века и получила название «Фармакологическое взаимодействие» (ФВ). Ее появление позволило описать патогенез развития побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных препаратов, который до этого плохо соответствовал общепринятой гаптенной концепции. Она подразумевает прямое взаимодействие лекарств и/или их метаболитов с клетками адаптивной иммунной системы, а точнее, с их рецепторами, участвующими в процессе распознавания антигенов. Были выдвинуты предположения о том, что взаимодействие этих веществ должно происходить с Т-клеточным рецептором (TCR, T-cell receptor). или молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA, human leukocyte antigen) [2].

Эта концепция дополняет и значительно расширяет видение такой проблемы, как лекарственная гиперчувствительность, что имеет неоценимую клиническую значимость. Предпосылками этой теории послужили успехи в области иммунологической генетики: при анализе полиморфизмов человеческой ДНК была установлена достоверная корреляция между генотипами HLA и вероятностью развития различных заболеваний, в том числе и реакций лекарственной гиперчувствительности к отдельным препаратам вплоть до синдрома Стивенса-Джонсона [3,4]. Молекулярные механизмы, которыми оперирует эта концепция в корне отличаются от механизмов развития аллергических реакций, а разница в клинических проявлениях представляет несомненную практическую пользу для лечащих врачей, ведь от этого может зависеть тактика мероприятий, проводимых с целью купирования нежелательных последствий приема лекарств.

Концепция фармакологического взаимодействия предусматривает два различных способа действия фармакологических препаратов на клетки иммунной системы, вследствие чего различают ФВ относительно HLA и ФВ относительно TCR [5].

ФВ-HLA

Согласно последним данным, полученным генетиками, некоторые типы HLA прочно ассоциированы со склонностью к реакциям ги-

перчувствительности относительно некоторых лекарств, в частности, с развитием синдрома Стивенса-Джонсона вследствие приема абакавира[4], однако список препаратов, для которых выяснены «аллели риска» гораздо шире, и он постоянно пополняется. Как и предполагалось, некоторые лекарства при непосредственном контакте с молекулами человеческого главного комплекса гистосовместимости оказались способны изменить их конформацию. Однако в процессе исследований, целью которых являлось выяснение молекулярных основ развития этих преобразования, стало понятно, что побочные эффекты обеспечиваются не одним механизмом, а как минимум, двумя в случае взаимодействия с молекулами HLA. Оба описанных ниже варианта взаимодействия касаются молекул МНС класса I, чем и определяется системность проявления иммунной реакции. Помимо этого важно то, что оба они реализуются по принципу развития гиперчувствительности IV типа, что позволяет в некотором приближении считать их аутоиммунными реакциями [6].

Первая модель конформационных изменений HLA получила название “аллоиммунной”. В эксперименте, где в смешанной культуре лимфоцитов было индуцировано образование Т-клеток, отвечающих цитотоксичностью на клетки с генотипом HLA-B*57:01, обработанные абакавиром, было показано, что 5% реактивных клонов также реагировали на клетки с генотипом HLA-B*58:01,

но уже в отсутствие абакавира. Причем клоны этих Т-лимфоцитов реагировали уже в течение 5 минут (это было показано при оценке скорости изменения концентрации Ca^{++} в клетке), что исключает возможность представления антигена посредством АПК с предшествующим процессированием антигена[7,8]. Из этого можно сделать вывод о том, что абакавир связывается непосредственно с молекулами HLA, причем очень быстро. Таким образом, что один аллотип становится похожим на другой (рис. 1). Предполагается, что молекула лекарства или его метаболита попадает прямо в антиген-связывающую щель за счет некоторой гибкости молекулы HLA[9], и меняет ее конформацию прямо в месте непосредственного контакта с антигенраспознающими рецепторами клеток адаптивной иммунной системы (в частности, с Т-клеточным рецептором), которые начинают воспринимать молекулы главного комплекса гистосовместимости как аллогенные.

Этот механизм объясняет еще и тот факт, что в некоторых реакциях, связанных с отношениями типа хозяин-трансплантат, также имеет место развитие синдрома Стивенса-Джонсона.

Другая модель, на которой было показано развитие фармакологического взаимодействия, получила название модели “подмены пептидов”. В этом случае лекарство или его метаболит проникает в эндоплазматический ретикулум и способно занять F-карман пока еще пустующей

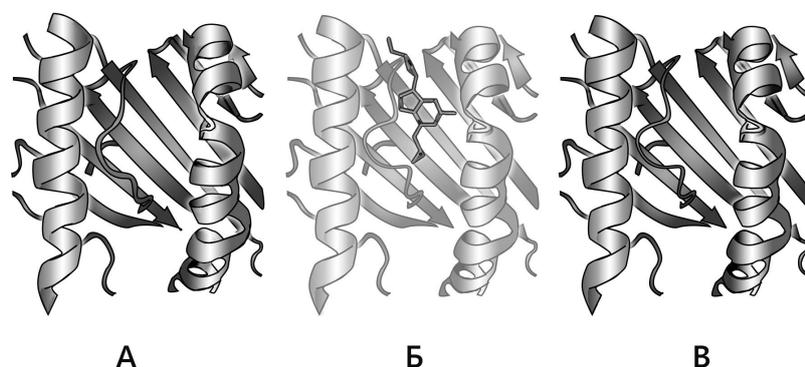


Рис. 1. А) Молекула HLA-B*57:01, Б) Комплекс HLA-B*57:01 с молекулой абакавира, В) Молекула HLA-B*57:01. Конформационные изменения молекулы HLA-B*57:01 при связывании с препаратом приводят к тому, что она становится более похожа на HLA-B*58:01.

Иллюстрация из статьи «Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors» Werner J. Pichlera et al. с модификациями авторов.

антиген-связывающей щели посредством нековалентных связей с его аминокислотной последовательностью. Эксперименты, описывающие данный механизм были проведены на клетках с генотипом HLA-B*57:01[9,10], и результаты показали, что в процессе такого взаимодействия меняется пептид-связывающая способность молекулы. Возникает это по причине того, что при перераспределения электронных плотностей меняются свойства заякоривающих аминокислот. Результаты конкретных исследований показывают, что в заякоривающих позициях, предназначенных для T_{tr} начинают обнаруживаться другие аминокислоты - преимущественно с небольшой алифатической цепью (Val, Ile, Leu), что провоцирует активацию клеток-эффекторов.

ФВ-ТСР

В литературе описано и фармакологическое взаимодействие лекарственных препаратов с $\alpha\beta$ -Т-клеточным рецептором[11-13]. Оно осуществляется посредством контакта с переменными доменами V α и V β . Молекулярные взаимоотношения между ними были выяснены в опытах с сульфаниламидами. Предпосылкой к этому исследованию являлось то, что реакции лекарственной гиперчувствительности развиваются достоверно чаще на сульфаметаксозол (СМК), чем на другие антибактериальные препараты этой группы при следующей общей эпидемиологической обстановке: примерно у 3% пациентов развиваются реакции гиперчувствительности при приеме сульфаметаксозола, у ВИЧ-инфицированных пациентов, принимающих этот препарат для профилактики оппортунистических инфекций частота системных реакций достигает 30–50%, помимо этого, гиперчувствительность к сульфаниламидным антибиотикам достоверно чаще встречается у лиц с аутоиммунными патологиями [14-17]. В эксперименте оценивалась пролиферация двух типов клонов Т-лимфоцитов (1.3 и H13) относительно 13 различных сульфаниламидных препаратов. Молекулярное моделирование связывания СМК с Т-клеточным рецептором выявило, что он связывается с участком CDR2 на TCR. Это связывание вызывает такое аллостерическое изменение конформации TCR[13], которое приводит к повышению аффинитета Т-клеточных рецепторы клонов H13 к HLA-DRB1*10:01 в 7 раз. При этом Т-лимфоциты могли реагировать на данный генотип в отсутствие АПК, это позволяет предположить, что, по крайней мере в реакции с этим препаратом, Т-лимфоциты способны к

аутопрезентации антигена[11], однако, механизм этого процесса пока не раскрыт. Связывание сульфаметаксозола со вторым типом TCR (1.3) приводит к абсолютно иным результатам. СМК-специфичная стимуляция в эксперименте могла быть ингибирована дозозависимо любым из других 12 сульфаниламидов. Опубликованные исследования показывают, что как СМК, так и другие сульфаниламидные препараты, связываются с одним и тем же сайтом на CDR3 α , что позволяет предположить конкурентный механизм ингибирования по отношению друг к другу. Помимо этого, результаты эксперимента показали, что стимуляция Т-лимфоцитов сульфаметаксозолом в этих случаях была даже более сильной, чем стимуляция посредством ФГА (фитогемагглютинин). Более пристальный взгляд на вопрос о том, почему именно сульфаметаксозол обладает такой способностью к индукции пролиферации, позволяет предположить, что нестимулирующие сульфаниламиды связываются с молекулярным “карманом” на участке CDR3 α , который имеет свои концевые аминные остатки, направленные навстречу второму домену TCR. Но только СМК связываясь с участком CDR3 α имеет свою NH₂ группу, направленную в сторону домена V β , и это вызывает эксклюзивные конформационные изменения Т-клеточного рецептора, несвойственные для других сульфаниламидов, имеющих СН₃ группу [18,19] (рис. 2).

Ключевые особенности новой концепции

Сравнительно новая концепция фармакологического взаимодействия действительно описывает новые молекулярные аспекты взаимодействия лекарственных препаратов с клетками иммунной системы, дополняя и расширяя понятие лекарственной гиперчувствительности. Тот факт, что она коренным образом отличается от гаптенной теории, обуславливает необходимость в проведении их сравнительного анализа (табл. 1).

Заключение

Новое видение проблемы лекарственной гиперчувствительности позволяет гораздо шире рассматривать проблему лекарственной гиперчувствительности. То, что новая концепция имеет выраженные патофизиологические и клинические отличия, приносит несомненную практическую пользу врачу. Согласно проведенным исследованиям, при проявлении патологических реакций на прием лекарств, опосредуемых прямым фармакологическим взаимодействием, есть возможность конкурентного

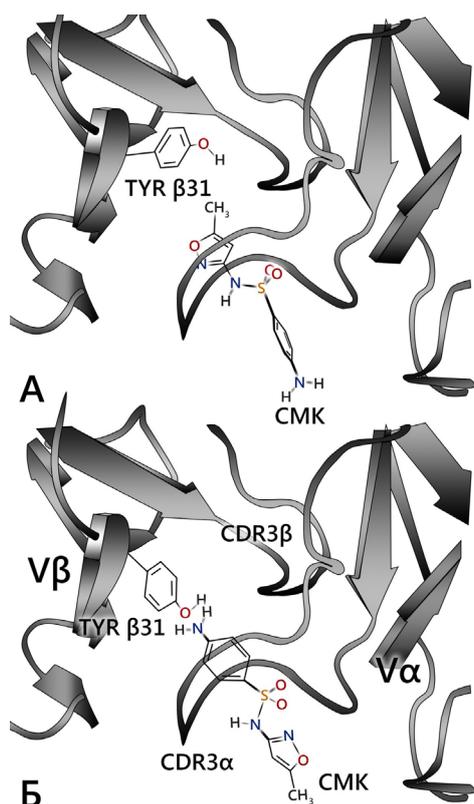


Рис. 2. А) SMK- «нестимулирующий сульфаниламидный препарат». Б) SMK-сульфометаксозол. На рисунке показаны регионы связывания сульфаниламидных препаратов с TCR.

Иллюстрация из статьи «Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors» Werner J. Pichler et al. с модификациями авторов.

Таблица 1. Сравнение и выяснение отличительных черт между механизмами и проявлениями процессов, реализуемых в рамках гаптенной теории и концепции фармакологического взаимодействия

Гаптенная концепция	Концепция фармакологического взаимодействия
Генерация комплексного иммунного ответа с активацией врожденной иммунной системы; реакции с участием как Т-, так и В-звена иммунитета	Прямая и полная стимуляция Т-клеток посредством фармакологического взаимодействия между лекарством и рецептором; врожденный иммунитет не вовлечен
Химическая (ковалентная) устойчивая связь лекарства/его метаболита с белками или пептидами, которые действуют на В- и Т-лимфоциты как антигены	Конструктивное связывание лекарства/его метаболита с конкретным TCR или HLA; как правило, взаимодействие достаточно лабильно, чем обусловлена возможность конкурентного ингибирования другими лекарственными препаратами
Может зависеть от биотрансформации препарата в активное соединение или нуждаться в процессинге белков до иммуногенных пептидов	Независимость от процессинга или иной обработки соединения
Необходимое время метаболизма препарата и процессинга белков в АПК (>~4 ч.)	Преимущественно немедленная реакция Т-клеток (<~10 мин.)
В- и Т- лимфоциты реагируют с помощью специфичных иммунных рецепторов на комплекс низкомолекулярного соединения с белком, модифицированным им	Т-клетки реагируют на измененный лекарством комплекс HLA-пептид с помощью TCR, или лекарство оказывает аллогенный эффект прямо на TCR, который затем реагирует с HLA
Купирование состояния с помощью антигистаминных и глюкокортикоидных препаратов	Патологические проявления не нивелируются посредством противоаллергических препаратов, необходима иммуносупрессивная терапия

ингибирования (при гиперчувствительности к сульфометаксозолу симптомы проявления повышенной чувствительности можно купировать, введя какой-либо другой препарат из группы сульфаниламидных антибиотиков). В целом, дифференцировка типа гиперчувствительности по клиническим признакам позволяет лечащему врачу выбрать подходящую тактику лечения пациента и облегчения проявлений побочных действий лекарственных препаратов на его организм. Выяснение “аллелей риска”, посредством HLA-типирования которое уже проведено для некоторых препаратов, помимо тех, которые упомянуты в тексте (аллопуринол [22], флуклоксациллин [21], дапсон [22], кар-

бамазепин [23]), продолжает оставаться актуальной темой исследований и является серьезным шагом в развитии персонализированной медицины, давая возможность предполагать наличие склонности к гиперчувствительности по отношению к какому-либо препарату индивидуально для каждого пациента. Дальнейшие исследования в этой области и использование данных о фенотипе молекул главного комплекса гистосовместимости пациентов позволят повысить уровень качества медицины как в аспекте расширения прогностических возможностей, так и в способах купирования патологических состояний, вызванных приемом лекарственных препаратов.

Литература

1. Gell P.G.H., Coombs R.R.A. Clinical Aspects of Immunology. — London: Blackwell, 1963.
2. Pichler WJ: Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301–305.
3. Chung WH, Hung SI, Hong HS et al.: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
4. Illing PT, Vivian JP, Purcell AW et al.: Human leukocyte antigen-associated drug hypersensitivity. *Curr Opin Immunol* 2013;25:81–89
5. Werner J. et al.: Drug Hypersensitivity: How Drugs Stimulate T Cells via Pharmacological Interaction with Immune Receptors. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;168:13–24
6. Winkler K, Winter A, Rueckert C, et al.: Natural MHC class I polymorphism controls the pathway of peptide dissociation from HLA-B27 complexes. *Biophys J* 2007;93:2743–2755.
7. Adam J, Eriksson KK, Schnyder B et al.: Avidity determines T- cell reactivity in abacavir hypersensitivity. *Eur J Immunol* 2012;42:1706–1716.
8. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK et al.: Oxypurinol directly and immediately activates the drug- specific T cells via the preferential use of HLA-B*58: 01. *J Immunol* 2014; 192: 2984–2993.
9. Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al.: Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 2012;486: 554–558.
10. Norcross MA, Luo S, Lu L, et al.: Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS* 2012;26:F21–F29.
11. Watkins S, Pichler WJ: Activating interactions of sulfanilamides with T cell receptors. *Open J Immunol* 2013;3:139–157.
12. Watkins S, Pichler WJ: Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRβ20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One* 2013;8:e76211.
13. Pichler WJ, Watkins S: Interaction of small molecules with specific immune receptors: the p-i concept and its consequences. *Curr Immunol Rev* 2014;10:7–18
14. Strom BL, Schinnar R, Apter AJ et al.: Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide non- antibiotics. *N Engl J Med* 2003; 349: 1628– 1635.
15. González-Martín G, Yañez CG, González- Contreras L, Labarca J: Adverse drug reactions (ADRs) in patients with HIV infection: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:34–40.
16. Lin D, Tucker MJ, Rieder MJ: Increased adverse drug reactions to antimicrobials and anticonvulsants in patients with HIV infection. *Ann Pharmacother* 2006;40:1594–1601.
17. Jeffries M, Bruner G, Glenn S et al.: Sulpha allergy in lupus patients: a clinical perspective. *Lupus* 2008;17:202–205.
18. Schnyder B, Burkhart C, Schnyder-Frutig K, et al.: Recognition of sulfamethoxazole and its reactive metabolites by drug specific T cells from allergic individuals. *J Immunol* 2000;164:6647–6654.
19. Elsheikh A, Lavergne SN, Castrejon JL et al.: Drug antigenicity, immunogenicity, and costimulatory signaling: evidence for formation of a functional antigen through immune cell metabolism. *J Immunol* 2010; 185:6448–6460.
20. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al.: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:4134–4139
21. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al.: DILIGEN Study; International SAE Consortium: HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009;41:816–819.
22. Chang FR, Liu H, Irwanto A, et al: HLA- B*13: 01 and the dapson hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369: 1620– 1628.
23. Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al.: HLA-B*1502 bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens- Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 870–877.

Сведения об авторе:

Тюльганова Дарья Анатольевна. e-mail: tyuldarya@gmail.com.

Поступила 16.05.2017 г.