

*Рустамов Абдуазиз Абдухакимович¹,**Орзикулов Аъзам Орзикулович²,**Маллаев Сардор Олимович³,**Зойиров Фазлиддин Хамзаевич³,**Рашидов Хушнуд Нуриддинович³**¹Самостоятельный соискатель кафедры внутренних болезней №1**²к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней**³Клинический ординатор 2 курса кафедры инфекционных болезней**Самаркандский государственный медицинский университет, город Самарканд,**Узбекистан.*

СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

АННОТАЦИЯ. В обзоре литературы кратко изложены устоявшиеся представления о патогенезе реакций лекарственной гиперчувствительности, опосредованных взаимодействием антител с антигенами. Наряду с этим проанализированы данные, свидетельствующие о принципиально иных механизмах, постулируемых современной концепцией взаимодействия лекарственных средств с клетками иммунной системы. Показано, что процессы, рассматриваемые в рамках этой концепции, имеют непосредственное клиническое значение. Исследования в данном направлении способны не только дополнить классические взгляды на формирование лекарственной гиперчувствительности, но и открыть новые перспективы для профилактики лекарственно-обусловленных патологий, дифференциальной диагностики подобных реакций и повышения эффективности терапевтических мероприятий по их купированию.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность, иммунное взаимодействие, побочные эффекты, фармакологическое взаимодействие, гиперчувствительность, лекарственная аллергия.

*Abduaziz Abdukhakimovich Rustamov¹**Azam Orzikulovich Orzikulov²**Sardor Olimovich Mallaev³**Fazliddin Khamzaevich Zoyirov³**Khushnud Nuriddinovich Rashidov³**¹ Independent Researcher, Department of Internal Medicine No. 1**² PhD (Cand. Med. Sci.), Assistant, Department of Infectious Diseases**³ 2nd-year Clinical Resident, Department of Infectious Diseases
Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan*

MODERN UNDERSTANDING OF THE MECHANISMS OF DRUG HYPERSENSITIVITY

ANNOTATION. This literature review briefly outlines the established views on the pathogenesis of drug hypersensitivity reactions mediated by antibody-antigen interactions. Alongside this, it analyzes data indicating fundamentally different mechanisms postulated by the modern concept of

drug interaction with immune system cells. It is shown that the processes considered within this framework are of direct clinical relevance. Research in this area can not only complement classical perspectives on the development of drug hypersensitivity but also open up new prospects for the prevention of drug-induced pathologies, differential diagnosis of such reactions, and increasing the efficacy of therapeutic interventions for their management.

Keywords: drug hypersensitivity, immune interaction, adverse effects, pharmacological interaction, hypersensitivity, drug allergy.

ВВЕДЕНИЕ. Иммунологическая природа лежит в основе многих патологических состояний, которые развиваются вследствие применения лекарственных средств. К числу таких состояний относятся тяжёлые поражения кожи (токсический эпидермальный некролиз, злокачественная экссудативная эритема), геморрагические проявления (пурпура, геморрагическая сыпь), а также более распространённые анафилактические и анафилактоидные реакции. В клинической практике и среди пациентов для обозначения этих явлений обычно используется обобщающий термин «лекарственная аллергия», однако до настоящего времени не существует единой теории, которая бы полноценно объясняла механизмы их возникновения. Важно подчеркнуть, что аллергия представляет собой патологический процесс со строго очерченным патогенезом, сопровождающийся характерными морфологическими и функциональными перестройками на всех уровнях организации организма - вплоть до молекулярного. В современной науке развитие аллергических реакций, спровоцированных приёмом лекарств, традиционно описывается гаптенной теорией. Согласно этой концепции, низкомолекулярное соединение (гаптен, которым в данном случае выступает лекарственный препарат) способно модифицировать пространственную структуру эндогенных белков, придавая им иммуногенные свойства. Именно этот механизм лежит в основе аллергической реакции, которая соответствует гиперчувствительности I типа по классификации Джелла и Кумбса (1963) - патологическому состоянию, опосредованному главным образом иммуноглобулинами класса E, а в ряде случаев и антителами других изотипов [1, 2].

Помимо классического взаимодействия антител с антигенами, аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции опосредуются также дегрануляцией клеток врождённого иммунитета - эозинофилов, базофилов и, в меньшей степени, других популяций. Этот процесс сопровождается массивным высвобождением медиаторов воспаления и вазоактивных соединений, которые в конечном счёте определяют как патогенетическую суть реакции, так и стратегию профилактических и лечебных мероприятий. Вместе с тем использование термина «аллергия» как строго очерченного патологического феномена не всегда оправдано, поскольку системные нежелательные эффекты лекарственных препаратов могут развиваться не только по аллергическому сценарию, но и через иные механизмы гиперчувствительности. Например, возникновение лекарственно-индуцированных васкулитов и нефритов обусловлено иммунокомплексными реакциями, что соответствует III типу гиперчувствительности по Джеллу и Кумбсу; II тип, в свою очередь, связан с реакциями преципитации. Все перечисленные варианты относятся к гуморальным реакциям, то есть опосредованы взаимодействием антител с антигенами, хотя определённую вспомогательную роль в них играют и клеточные элементы - антигенпрезентирующие клетки и Т-хелперы. Однако результаты исследований последних лет свидетельствуют, что в развитии системных побочных эффектов могут участвовать и

сугубо клеточные взаимодействия, реализующие иммунный ответ по механизму гиперчувствительности IV типа [3,4,5].

Чаще всего подобные реакции провоцируются антибиотиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС). Риск их развития складывается из нескольких составляющих: принадлежность препарата к определённой фармакологической группе, дозировка, способ введения, продолжительность курса лечения и, что особенно значимо, индивидуальные генетические особенности пациента, среди которых ведущее место занимает полиморфизм генов главного комплекса гистосовместимости (HLA классов I: HLA-A, -B, -C и II: HLA-DP, -DQ, -DR). В категорию повышенного риска попадают больные бронхиальной астмой (БА) - у них слизистая дыхательных путей находится в состоянии хронического воспаления, что увеличивает её уязвимость к инфекционным агентам. Назначение антибактериальных средств таким пациентам нередко становится клинически обоснованным, однако именно антибиотики лидируют среди причин нежелательных лекарственных реакций [6,7].

Отдельного внимания заслуживает феномен латентной сенсibilизации (ЛС) - состояние, при котором иммунная система уже распознаёт аллерген, но внешние клинические признаки ещё отсутствуют; это состояние рассматривается как предвестник будущей клинической манифестации аллергического процесса [8,9]. Совсем недавно была предложена концепция, раскрывающая иные, 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 или молекулами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA, human leukocyte antigen) [10].

Данная концепция существенно углубляет и расширяет существующие представления о лекарственной гиперчувствительности, что имеет огромную клиническую ценность. Её возникновению способствовали достижения иммуногенетики: в ходе изучения полиморфизмов человеческого генома была выявлена статистически значимая связь между определёнными HLA-генотипами и предрасположенностью к целому ряду заболеваний, а также к развитию реакций гиперчувствительности на отдельные лекарства, вплоть до синдрома Стивенса-Джонсона [11]. Молекулярные основы, лежащие в основе этой концепции, принципиально отличаются от классических аллергических механизмов, а различия в клинической картине имеют очевидную практическую пользу для врача, поскольку могут определять выбор тактики при купировании нежелательных последствий медикаментозной терапии. В рамках концепции фармакологического взаимодействия выделяют два основных варианта воздействия препаратов на иммунные клетки - ФВ в отношении HLA и ФВ в отношении Т-клеточного рецептора (TCR) [12]. Данные

генетических исследований убедительно показывают, что определённые HLA-варианты тесно ассоциированы со склонностью к реакциям гиперчувствительности при применении некоторых лекарств; например, связь между приёмом абакавира и развитием синдрома Стивенса-Джонсона уже хорошо подтверждена [9]. При этом перечень препаратов, для которых идентифицированы «аллели риска», непрерывно расширяется. Как и предполагалось ранее, ряд лекарственных средств при прямом контакте с молекулами HLA способны вызывать изменения их пространственной структуры.

В ходе исследований, направленных на расшифровку молекулярных основ этих изменений, было установлено, что побочные эффекты не ограничиваются единым механизмом -при взаимодействии с молекулами HLA реализуются как минимум два различных пути. Оба описываемых варианта затрагивают молекулы МНС I класса, что предопределяет системный характер иммунного ответа. Важно также, что оба механизма относятся к гиперчувствительности IV типа, что позволяет с известной долей условности рассматривать их в качестве аутоиммунных реакций [6]. Таким образом, концепция фармакологического взаимодействия, будучи сравнительно новой, действительно раскрывает ранее неизвестные молекулярные аспекты контакта лекарственных препаратов с клетками иммунной системы, обогащая и углубляя существующие представления о лекарственной гиперчувствительности. Принципиальное отличие данной концепции от гаптенной теории делает необходимым их сопоставительный анализ.

ВЫВОДЫ: Новый подход к лекарственной гиперчувствительности расширяет концептуальные рамки и имеет практическую ценность для врача. При реакциях, опосредованных прямым фармакологическим взаимодействием, формируется комплексный иммунный ответ с участием врождённого и адаптивного (Т- и В-клеточного) звеньев. Дифференцировка типа гиперчувствительности помогает выбрать оптимальную тактику лечения. Выявление аллелей риска методом HLA-типирования (для аллопуринола, флуклоксациллина, дапсона, карбамазепина и др.) - важная задача фармакогенетики, открывающая путь к персонализированной медицине. Дальнейшие исследования и учёт HLA-фенотипа улучшат прогнозирование и купирование лекарственных осложнений.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анваров Ж. А., Рустамова Ш. А. Болаларда ўткир ичак инфекциялари таъхисотида замонавий ёндашув// Инфекция, иммунитет и фармакология. - 2022. - №. 5.- С. 250-255.
2. Зиядуллаев Ш. Х., Рустамов А.А. “Генетические факторы риска развития аллергических заболеваний пациентов после пандемии COVID-19” Международная научно-практическая конференция: «инфекционные болезни и антимикробные средства» 19 -20 октября 2023 года. С-102
3. Зиядуллаев Ш. Х., Рустамов А.А., Восеева Д.Х. «Генетические факторы риска развития аллергических заболеваний у пациентов после COVID-19». Проблемы биологии и медицины. Международный научный журнал, №3.1 (145), 2023. С. 116
4. Орзикулов А. О., Рустамова Ш. А., Караматуллаева З. Э. Неврологические изменения при паротитной инфекции у взрослых (на примере Самаркандской области) //Uzbek journal of case reports. - 2023. - Т. 3. - №. 3. - С. 86-89.
5. Рустамов А.А. «Значение аллергических факторов в развитии инфекционных заболеваний у детей Международная научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания: проблемы, достижения и инновации» 27-28 сентября 2024 года. Сборник тезисов, стр. 103
6. Рустамов А.А. “Генетические факторы в развитии аллергических заболеваний при постковидном синдроме». Международная научно-практическая конференция: «Современные аспекты паразитологии и актуальные проблемы кишечных инфекций». 4-5 апрель 2024 года. Сборник тезисов С- 57
7. СХ Вафокулов, ША Рустамова, НХ Вафокулова «Влияние способа родоразрешения на кишечный микробиоценоз новорождённых». Проблемы биологии и медицины. Международный научный журнал, №3.1 (145), 2023. - С. 42-45.
8. Рустамова Ш.А., Вафокулова Н.Х. «Сравнительный анализ проблемы острой кишечной инфекции у детей раннего возраста по годам в Самаркандской области». Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. № 5 2021, С. 148-152.
9. Рустамова Ш.А., Вафокулова Н.Х. «Самарқанд вилоятида эрта ёшдаги болаларда ўткир ичак инфекциялари муаммоларини йиллар кесимида солиштирма таҳлил қилиш». Журнал гепато-гастроэнтерологических исследований. Ежеквартальный научно-практический журнал №1 (Том 2) 2021 год. С. 101-104.
10. Рустамова Ш.А. «Республикамизда болаларда ўткир юқумли ичак касалликларининг иқлимий ўзгаришлар билан боғлиқлигини таҳлил қилиш (Самарқанд вилояти миқёсида)». Биология ва тиббиёт муаммолари илмий амалий журнал. №3 (128) 2021 С.102-107.
11. Рустамова Ш. А., Кахрамонова А. К. Последствия у детей родившихся путем операции кесарево сечения (на примере Самаркандской области) //Uzbek journal of case reports. - 2023. - Т. 3. - №. 3. - С. 90-92.
12. Zhuraev Shavkat Abdukhuhidovich, YN Anvarovna, SA Rustamova, US Mukhtarovich, IS Buribaevna. Журнал «European Journal of Molecular and Clinical Medicine». Том 7. Номер 3. 2020. Страницы 2716-2721