

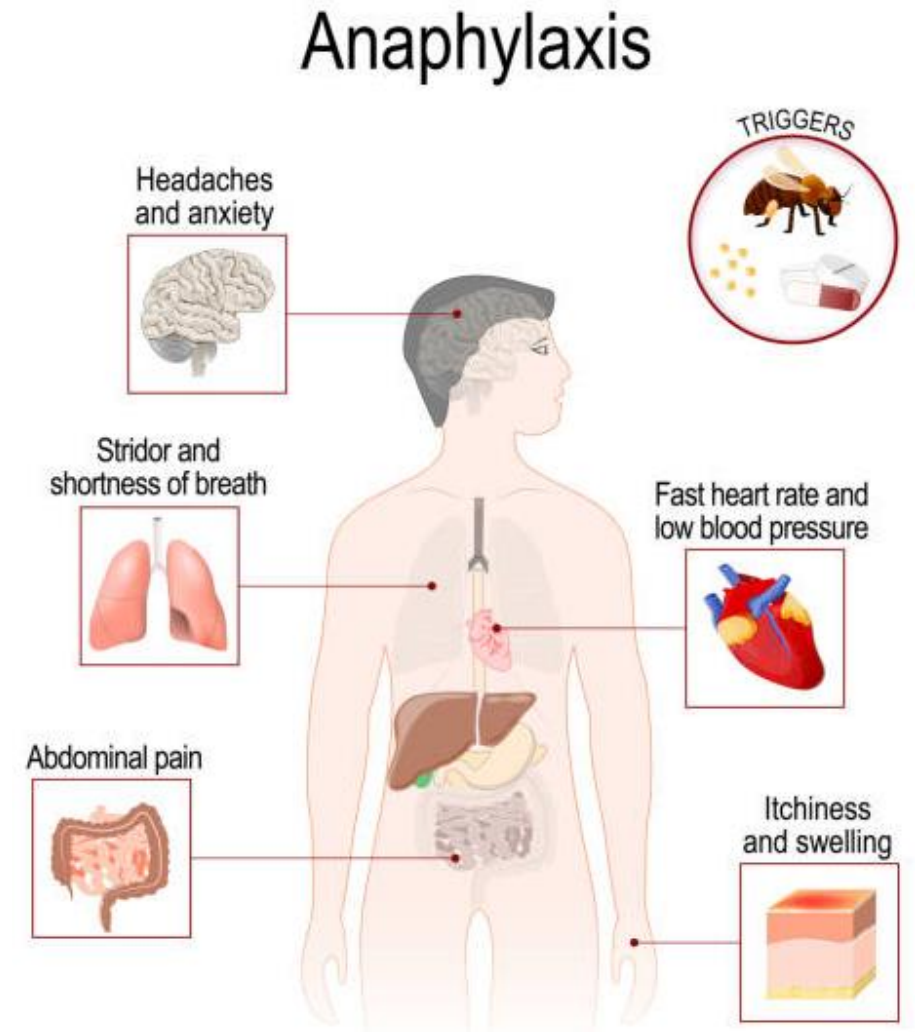
Публикуется с согласия автора

# Иммунопатогенез немедленной лекарственной гиперчувствительности

Романова И.В. – старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси», кандидат медицинских наук

**Немедленная лекарственная гиперчувствительность** или идиосинкразические нежелательные реакции на лекарственные препараты (НРЛП) и определяются как «объективно воспроизводимые симптомы или признаки, возникающие в результате воздействия определенного раздражителя (ЛС) в дозе, переносимой здоровыми людьми»

- Побочная реакция на ЛС типа В
- 10–15 % нежелательных реакций;
- Непредсказуемы
- Не обязательно зависят от доз;
- Не связаны с известными фармакологическими действиями препарата
- Возникают **до 1 часа** (6 часов?) после воздействия
- **Фенотип**: клиническая картина
- **Эндотип**: патогенез лекарственной гиперчувствительности



# Немедленная лекарственная гиперчувствительность (патогенез)

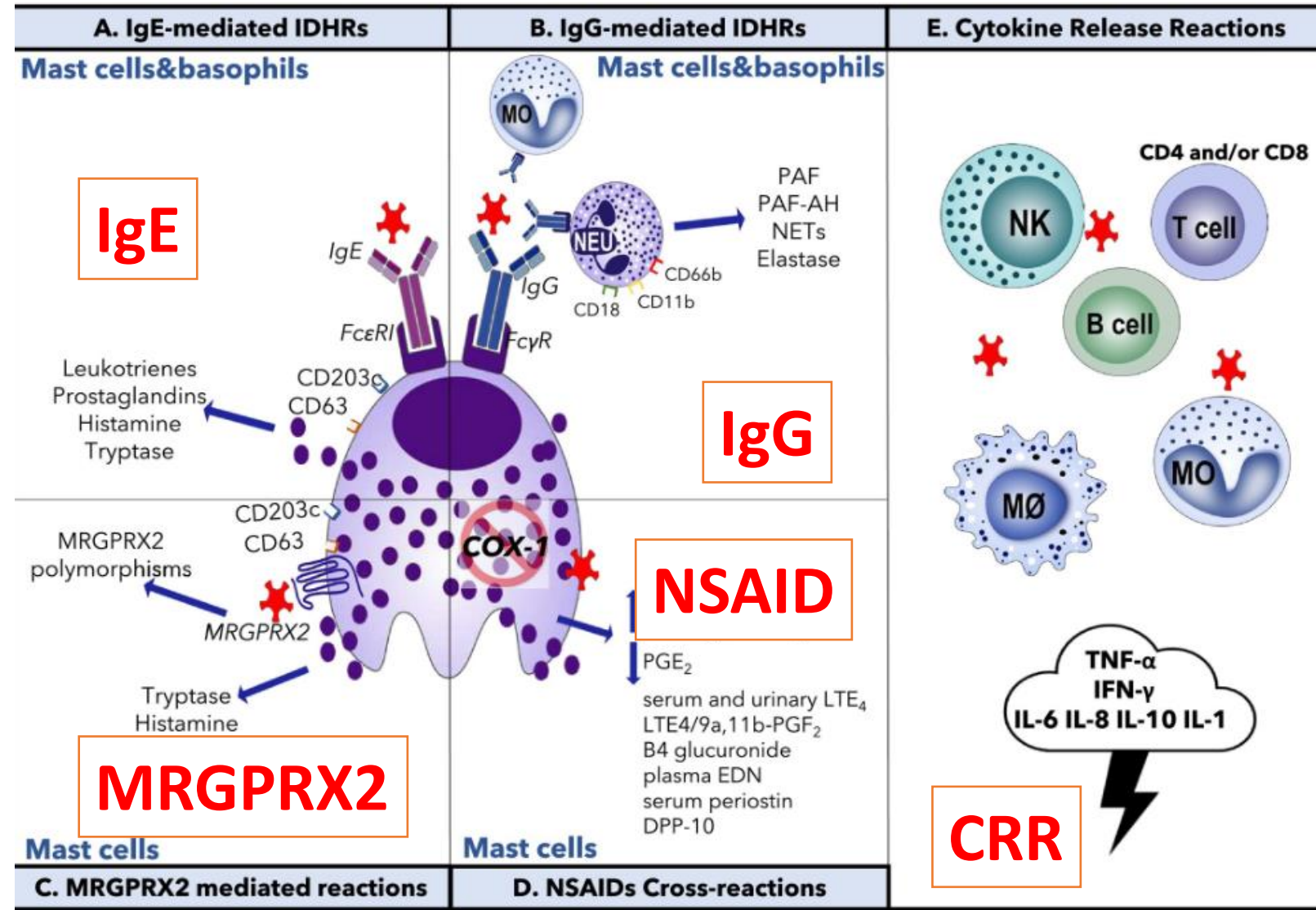
Антигенный (специфический)

ИММУННЫЙ ОТВЕТ

1. IgE
2. IgG

Неантигенный (неспецифический) ИММУННЫЙ ОТВЕТ

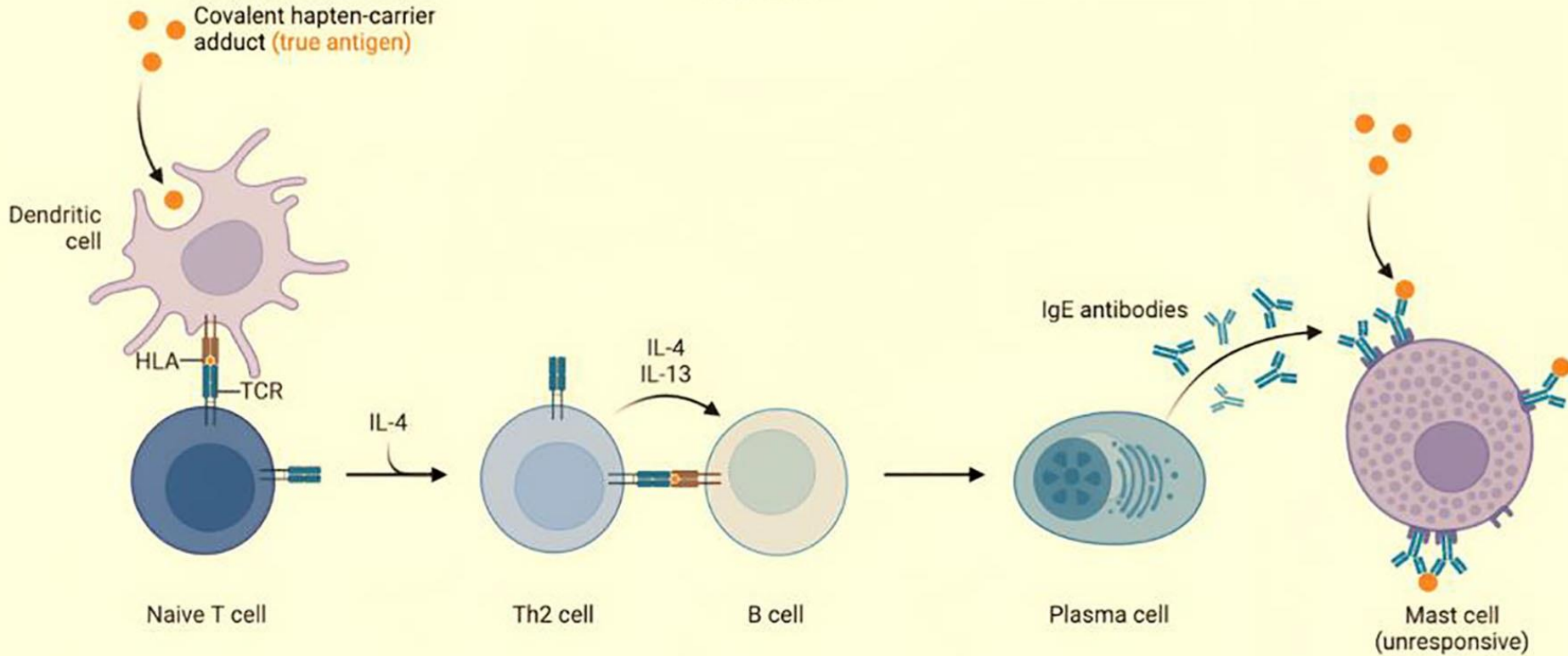
1. Активация комплемента (CARPA- complement activation-related pseudoallergy)
2. Цитокиновый шторм
3. Активация рецептора MRGPRX2
4. Ингибирование ЦОГ-1



# IgE-опосредованная РЛГЧ

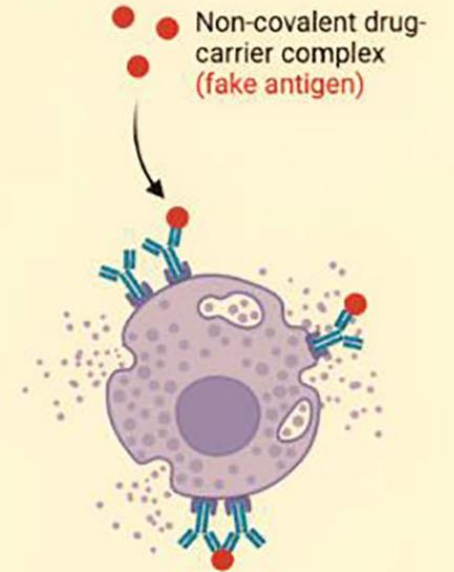
## Sensitization

- Days
- No symptoms



## Re-exposure

- Minutes
- Urticaria, anaphylaxis, etc.

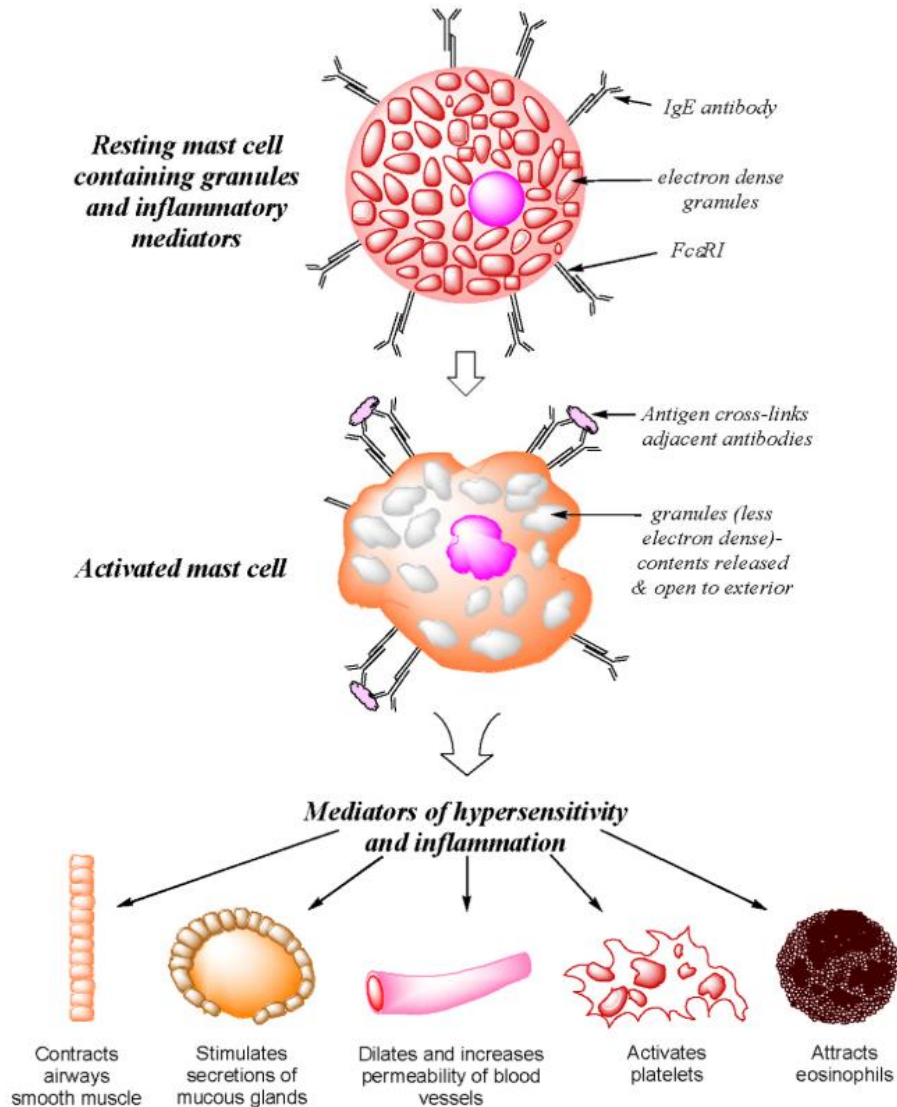


# IgE-опосредованная РЛГЧ

## Наиболее характерно для:

- Бета-лактамы антибиотики, фторхинолоны
- Нейромышечные миорелаксанты
- Химиотерапевтические препараты на основе платины
- НПВС
- Рекомбинантные препараты, такие как моноклональные антитела, солюбилизованные (растворимые) рецепторы и цитокины;
- Инсулин и другие гормоны (как животного, так и человеческого происхождения);
- Ферменты и протамина
- Сыворотки
- Вакцины

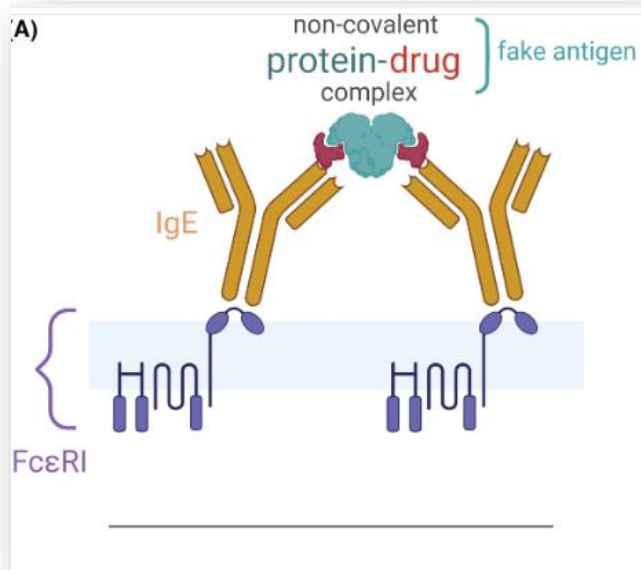
Широко распространено мнение, что вещества с высокой молекулярной массой (>1000 Да), такие как полипептиды, белки и полисахариды, обладают иммунореактивностью, что позволяет им напрямую вызывать реакции гиперчувствительности замедленного типа. В отличие от них, низкомолекулярные препараты (≤1000 Да) сами по себе не способны стимулировать иммунные реакции.



# Теории лекарственной гиперчувствительности

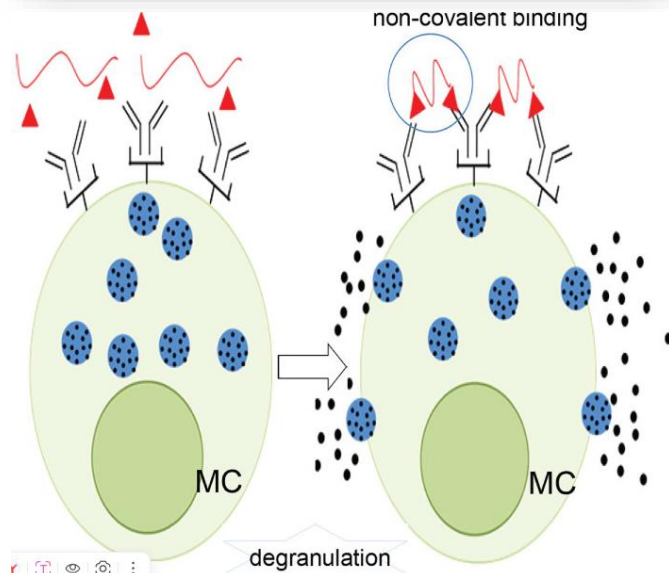
<b>Гипотеза гаптена</b>	Лекарственное средство или его активный метаболит (метаболиты) ковалентно связываются с эндогенной макромолекулой, образуя <b>неоантиген</b> , который распознаётся иммунной системой как чужеродный антиген.
<b>Гипотеза реактивного метаболита</b>	Для того чтобы вызвать иммунную реакцию, лекарственные препараты должны метаболизироваться до <b>реактивных метаболитов</b> . Эти реактивные метаболиты могут выступать в качестве гаптенных и обеспечивать «сигнал II» за счёт повреждения тканей и клеток.
<b>Гипотеза об опасности</b>	Чтобы иммунная система могла полноценно отреагировать на вторжение антигена, должны присутствовать другие молекулы (сигналы опасности). Эти молекулы высвобождаются в результате некроза/некроптоза или <b>из-за вирусной или бактериальной инфекции</b> .
<b>Концепция p-i</b>	Согласно этой гипотезе, лекарственные препараты/метаболиты могут обратимо <b>и нековалентно взаимодействовать с рецепторами иммунных клеток</b> , запуская реакцию независимо от процессинга и презентации антигена.
<b>Гипотеза об изменённом пептидном репертуаре</b>	Согласно этой гипотезе, причиной активации Т-клеток может быть изменение пептидного репертуара, представленного молекулами МНС на антигенпрезентирующих клетках
<b>Активация Инфламмосомы</b>	Роль инфламмосом в развитии воспалительных заболеваний хорошо изучена. В настоящее время предполагается, что активация инфламмосом может играть роль в развитии заболеваний, связанных с <b>нарушением регуляции иммунного ответа</b> .
<b>Модель перекрестной реактивности</b>	Объясняет роль активации вирусов и других сопутствующих инфекций в патофизиологии лекарственных реакций гиперчувствительности. Согласно этой модели, активированные Т-клетки, направленные против вирусного или бактериального эпитопа или любого другого антигена, могут вступать в перекрестную реакцию с эндогенными пептидами, «гаптенизированными» препаратом-виновником, что приводит к развитию реакции.

# Теория ложного антигена



Согласно модели ложного антигена, после сенсibilизации пациентов ковалентными конъюгатами лекарственных препаратов с биомолекулами (альбумином, трансферрином, иммуноглобулином или другими растворимыми белками) специфические антитела IgE связываются с высокоаффинным FcRI на тучных клетках и базофилах.

Затем, при повторном воздействии того же препарата в высокой концентрации, могут немедленно образовываться нековалентные комплексы лекарственных препаратов с биомолекулами, которые связываются с перекрестно-связывающими специфическими IgE и за секунды или минуты стимулируют дегрануляцию тучных клеток и базофилов.



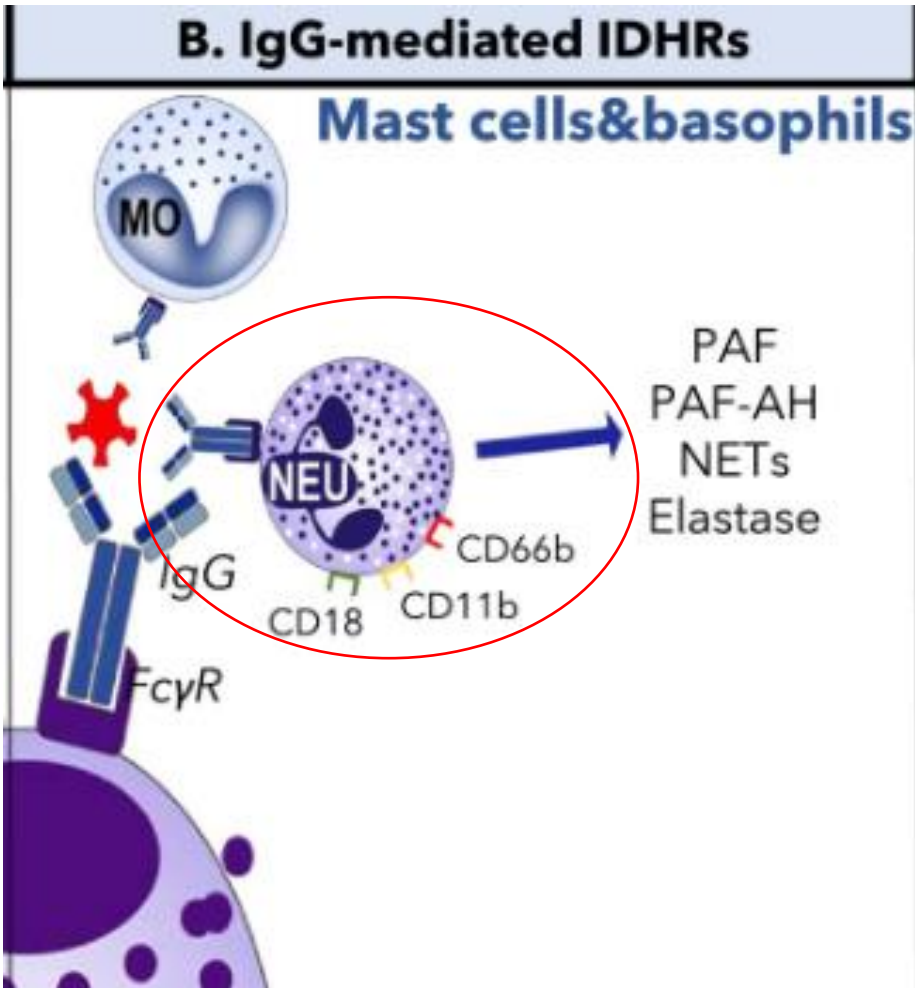
Такие нековалентные комплексы «лекарство-белок» называются «ложными антигенами», поскольку они сами по себе не способны вызывать выработку IgE, но могут вступать в реакцию с уже существующими IgE.

Это объясняет мгновенную и сильную анафилаксию на низкомолекулярный лекарственный препарат, у которого не было достаточно времени для образования ковалентных связей.

# IgG-опосредованные немедленные РЛГЧ (IgG-опосредованная анафилаксия)

## B. IgG-mediated IDHRs

### Mast cells & basophils

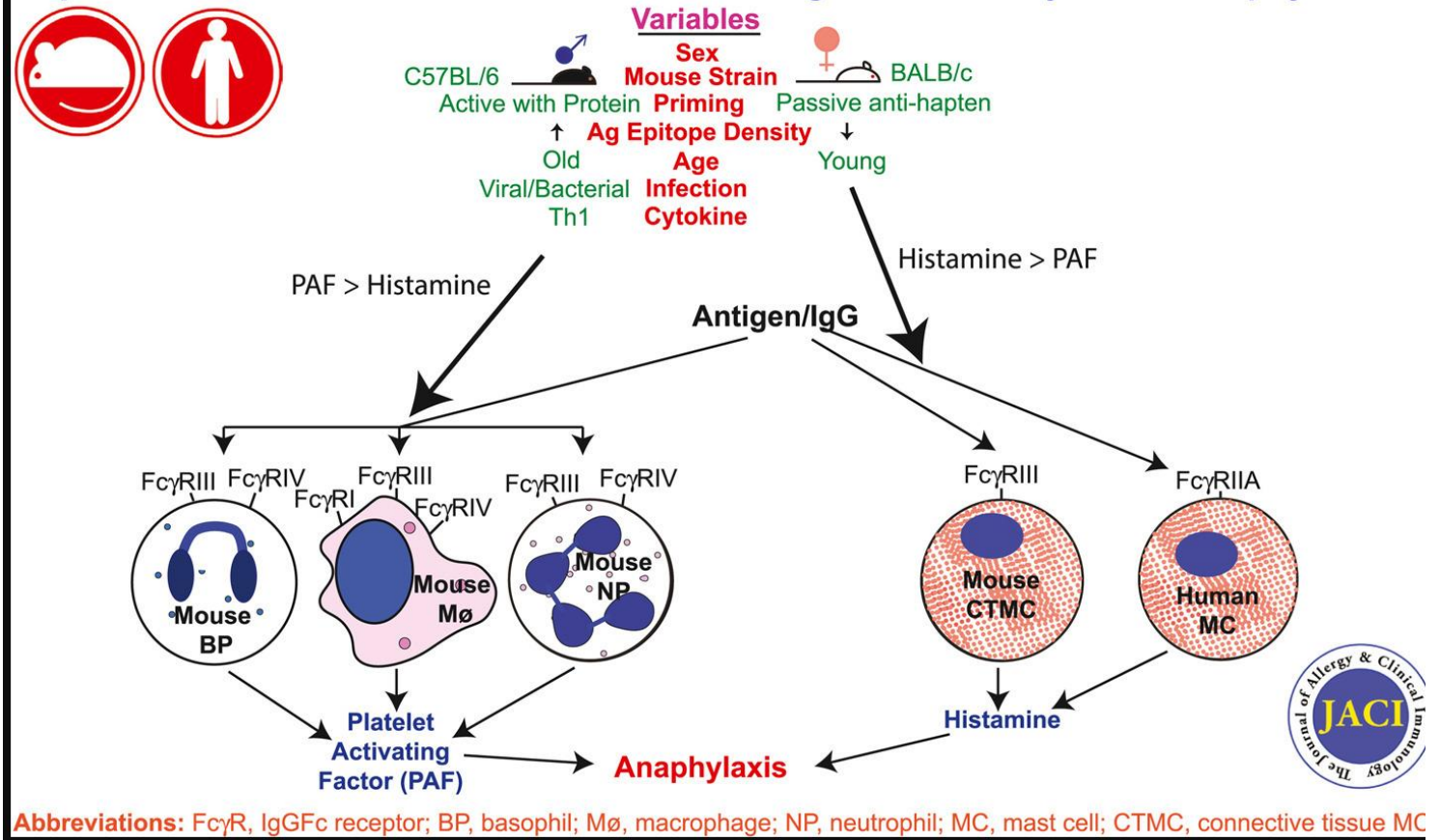


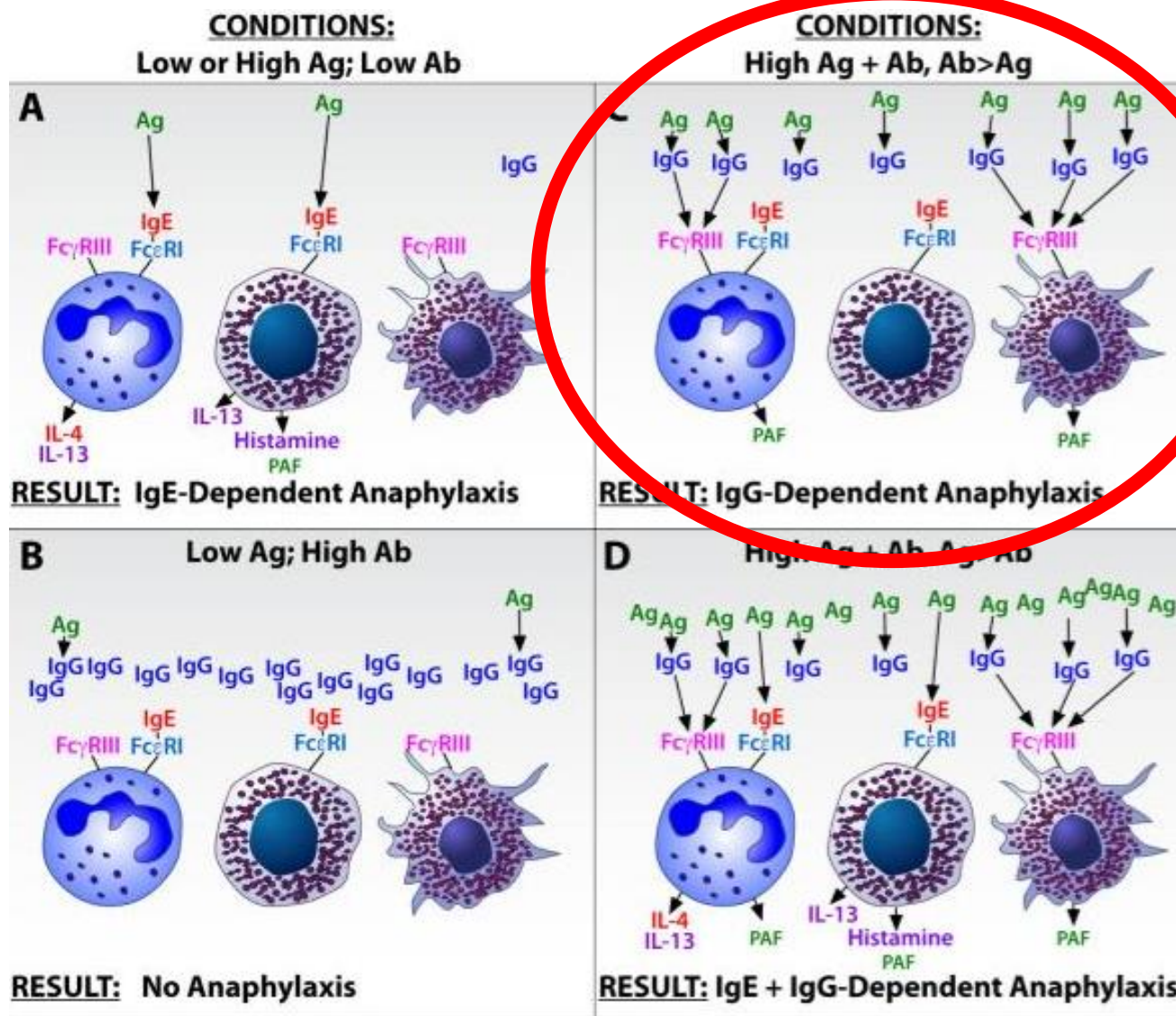
- Иммуные комплексы ЛС-IgG взаимодействуют с низкоаффинными рецепторами IgG (FcγR, CD16, CD32), экспрессирующиеся на различных клетках миелоидного происхождения (*моноциты/макрофаги, нейтрофилы, а также базофилы и тучные клетки*)
- **Важно!** Для индукции IgG-опосредованной анафилаксии требуется большее количество антигена (ЛС), поэтому такие реакции связаны в основном с парентеральными ЛС, вводимых быстро и в больших количествах. И особенно характерно для антигена, который имеет несколько повторяющихся эпитопов, реагирующих с антителами (например, углеводный АГ, такой как декстран)

# IgG-опосредованная анафилаксия

- В настоящее время данный механизм подтвержден только in vitro и на МЫШИНЫХ МОДЕЛЯХ.
- Причем, в одном из исследований было показано, что **базофилы** играют решающую роль при IgG-опосредованной анафилаксии за счет высвобождения тромбоцитарного активирующего фактора (PAF) вместо ГИСТАМИНА. (Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-g-mediated but not immunoglobulin-e-mediated systemic anaphylaxis, 2008)
- Активация клеток по такому пути приводит к высвобождению **PAF** в качестве основного медиатора
- В отличие от анафилаксии, опосредованной IgE, эти реакции **характеризуются активацией комплемента и цитокиновым штормом**, что может усугубить тяжесть анафилаксии.

## Importance of Mast Cell Histamine Secretion in IgG-Mediated Systemic Anaphylaxis





Для IgE-опосредованной анафилаксии требуется значительно меньше антител и антигенов, чем для IgG-опосредованной анафилаксии. Следовательно, при низком уровне антител (A) может возникнуть только IgE-опосредованная анафилаксия.

Когда уровень антигена низкий, а уровень антител высокий (B), «блокирующие» антитела IgG предотвращают анафилаксию, опосредованную IgE, перехватывая антиген до того, как он сможет связаться с IgE, ассоциированным с FcεRI, и связываясь с ингибирующим рецептором FcγRIIb, но количество комплексов IgG/антиген слишком мало, чтобы вызвать анафилаксию, опосредованную IgG. Следовательно, анафилаксия не возникает.

Когда уровни АГ и АТ высоки, но АТ больше АГ (C), IgG-антитела блокируют связывание АГ с IgE, связанным с FcεRI, но комплексы IgG/АГ могут связываться с FcγR; следовательно, возникает только анафилаксия, опосредованная IgG.

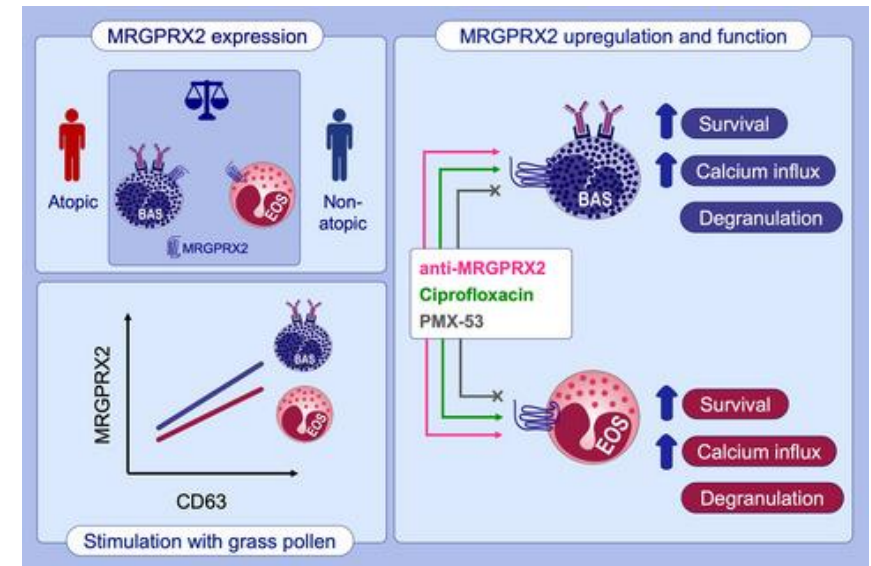
Когда уровни АГ и АТ высоки, но АГ в избытке (D), комплексов IgG/АТ достаточно, чтобы вызвать анафилаксию, опосредованную IgG, а достаточное количество АГ избегает блокировки IgG, чтобы связаться с IgE, ассоциированным с FcεRI, и вызвать анафилаксию, опосредованную IgE.

# MRGPRX2-опосредованные РЛГЧ

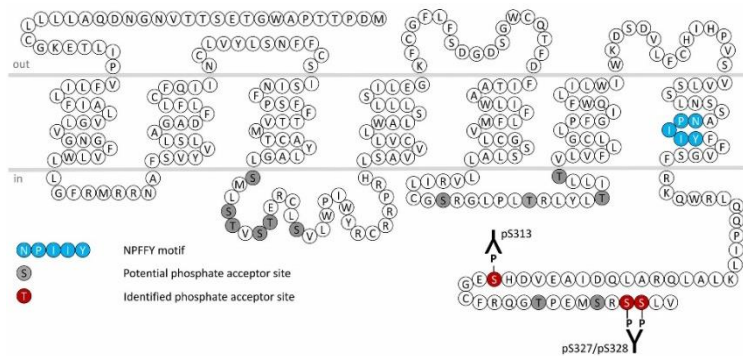
- Многие низкомолекулярные препараты напрямую активируют тучные клетки независимо от IgE, что может немедленно спровоцировать дегрануляцию тучных клеток и быстрое высвобождение множества медиаторов воспаления, таких как гистамин, триптаза, серотонин, гепарин и протеазы.
- Впоследствии вырабатываются хемокины, цитокины, лейкотриен C4 (LTC4) и простагландин D2, которые способствуют дальнейшему повреждению тканей.
- Клинические симптомы НРЛГЧ, вызванных прямой активацией тучных клеток, в основном включают сыпь, крапивницу, ангионевротический отёк, бронхоспазм, диарею и анафилаксию.
- Эти реакции обычно возникают сразу после первого приёма препарата, и их клинические проявления неотличимы от тех, что наблюдаются при IgE-опосредованных НРЛГЧ.

В последние годы было обнаружено, рецептор MRGPRX2, экспрессируемый в тучных клетках, расположенных в соединительных тканях (преимущественно в коже и крупных бронхах) и содержащих химазу и триптазу (МС<sub>тс</sub>), является важнейшим рецептором, отвечающим за неспецифическую РЛГЧ.

MRGPRX2 не является специфичным для тучных клеток, поскольку он экспрессируется в сопоставимых количествах в базофилах и эозинофилах периферической крови, но не в нейтрофилах, как у атопиков, так и у неатопиков.

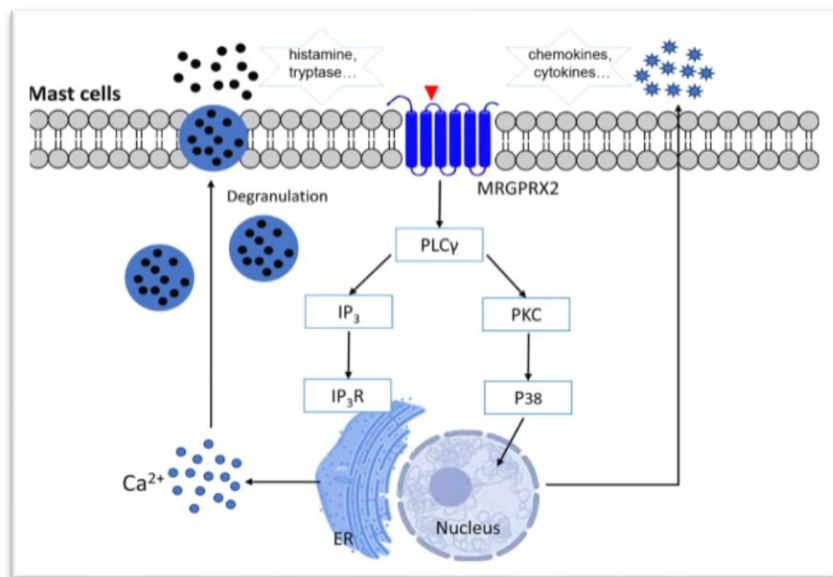


The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function, 2020



# MRGPRX2-опосредованные РЛГЧ

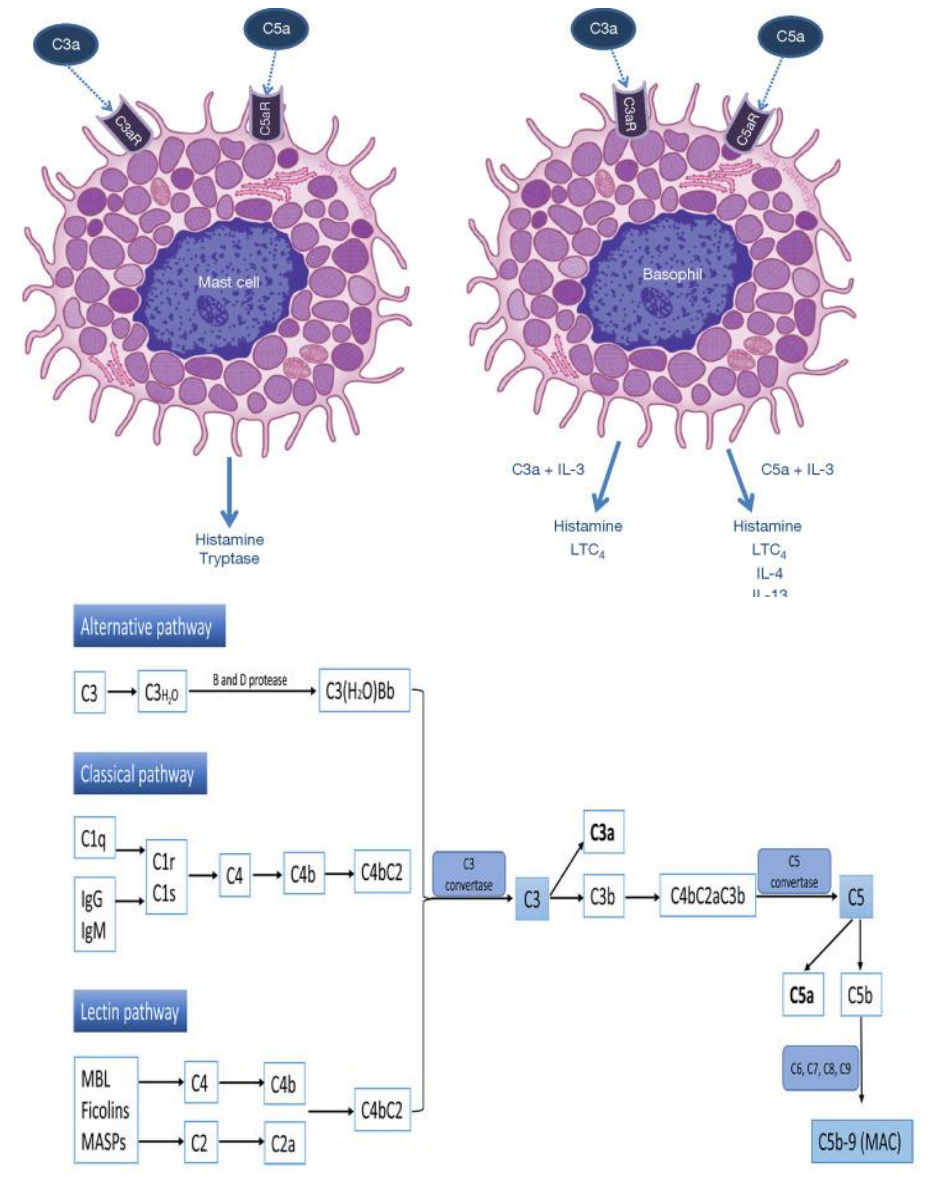
На сегодняшний день установлено, что РЛГЧ, вызываемые многими ЛС, такими как иогексол, мивакурий, цисатракурий, клозапин, икатибант и фенотиазиновые нейролептики, ципрофлоксацин связаны с MRGPRX2. Такие ЛС могут связываться с MRGPRX2 и образовывать с ним комплекс, который стимулирует каскады внутриклеточного фосфорилирования, повышает уровень внутриклеточного кальция и вызывает дегрануляцию тучных клеток.



- В отличие от большинства рецепторов, связанных с G-белком, MRGPRX2 обладает низкой аффинностью к веществам.
- Таким образом, одним из ключевых факторов, влияющих на возникновение реакций гиперчувствительности немедленного типа через прямую активацию тучных клеток, является достаточно высокая концентрация препарата.
- Кроме того, реакция между препаратами и MRGPRX2 может быть вызвана заболеванием, приемом комбинированных препаратов, нарушением обмена веществ и индивидуальными особенностями (*Полиморфизм MRGPRX2*).
- Например, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей реакция на агонисты MRGPRX2 гораздо чаще возникают.
- РЛГЧ на фторхинолоны, возможно, связаны с замедленным выведением лекарственного препарата

# Анафилаксия, обусловленная активацией компонента (CARPA)

- О потенциале комплемент-опосредованной анафилаксии человека свидетельствуют исследования, показывающие экспрессию одного или обоих рецепторов анафилатоксина (C3aR или C5aR) на тучных клетках, базофилах, других миелоидных клетках и сосудистых эндотелиальных клетках.
- В настоящее время общепринятой является гипотеза о том, что ЛС могут запускать каскад комплемента, повышая уровень конвертазы комплемента, что приводит к увеличению выработки анафилатоксинов, таких как C5a и C3a.
- Факторы комплемента присутствуют в высоких концентрациях в крови и тканях и служат чрезвычайно эффективными регуляторами, обеспечивающими быструю реакцию системы при вторжении чужеродных агентов. Среди различных компонентов комплемента (>30 растворимых и поверхностно экспрессируемых белков) C3a и C5a считаются главными виновниками дегрануляции и хемотаксиса тучных клеток и базофилов *через* C3aR и C5aR на поверхности клеточных мембран.



# Анафилаксия, обусловленная активацией комплемента (CARPA)

Сообщается, что на возникновение РГЧ влияют поверхностный заряд, морфологические свойства, размер и состав лекарственных средств или вспомогательных веществ.

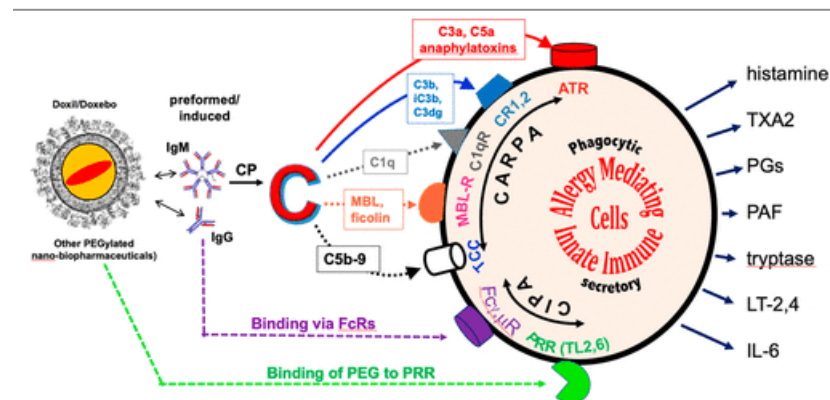
## ЛС, которые могут вызывать активацию комплемента:

- РКВ!!! Было высказано предположение (*Hypersensitivity reactions to radiocontrast media: the role of complement activation*), что ионные рентгеноконтрастные вещества с высокой осмолярностью чаще вызывают побочные реакции, чем неионные вещества с низкой осмолярностью
- Липосомальные ЛС (Считается, что удлинённые и неправильные липосомы с овальной формой и относительно большим диаметром молекул легче активируют систему комплемента), ПЭГ
- Белковые ЛС, в том числе ферменты, ВВИГ, Моноклональные антитела
- ИАПФ, АВ-блокаторы, аспирин, гкс, опиаты, салицилаты, ванкомицин, и др...)
- Гемодиализ (особенно при первом использовании новой диализной мембраны);

Риск можно снизить, если процесс введения препарата хорошо контролируется.

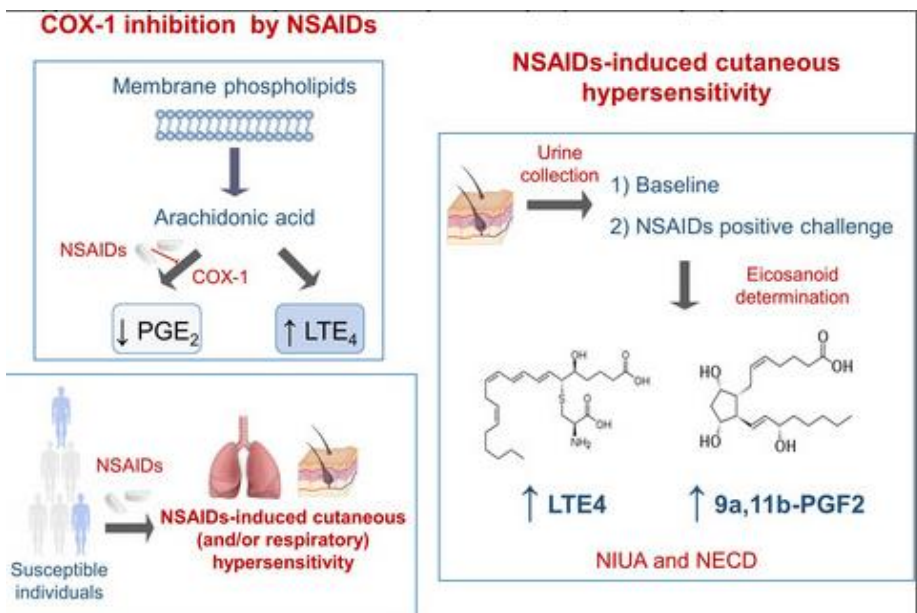
## Ограничения заключаются в том, что:

- 1) комплемент может быть не единственным активированным фактором, который вызывает анафилаксию; активация системы контактного/кининового калликреина — это лишь одна из альтернативных возможностей);
- 2) не проводилось никаких исследований на людях, чтобы попытаться предотвратить анафилаксию в любой из этих ситуаций с помощью ингибиторов активации комплемента или рецепторов анафилатоксина.



# Реакции гиперчувствительности к НПВС

**Перекрестная реактивность** - это фармакологический механизм, при котором у пациентов развиваются реакции на различные химически неродственные НПВП посредством ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ)-1, что вызывает нарушение регуляции путей арахидоновой кислоты (АА) со снижением простагландина (ПГ) E<sub>2</sub>, что важно для контроля гиперпродукции цистеиниллейкотриенов (цисЛТ) через липооксигеназный путь (ЛО)



Клинически механизм перекрестной реактивности протекает по трем фенотипам:

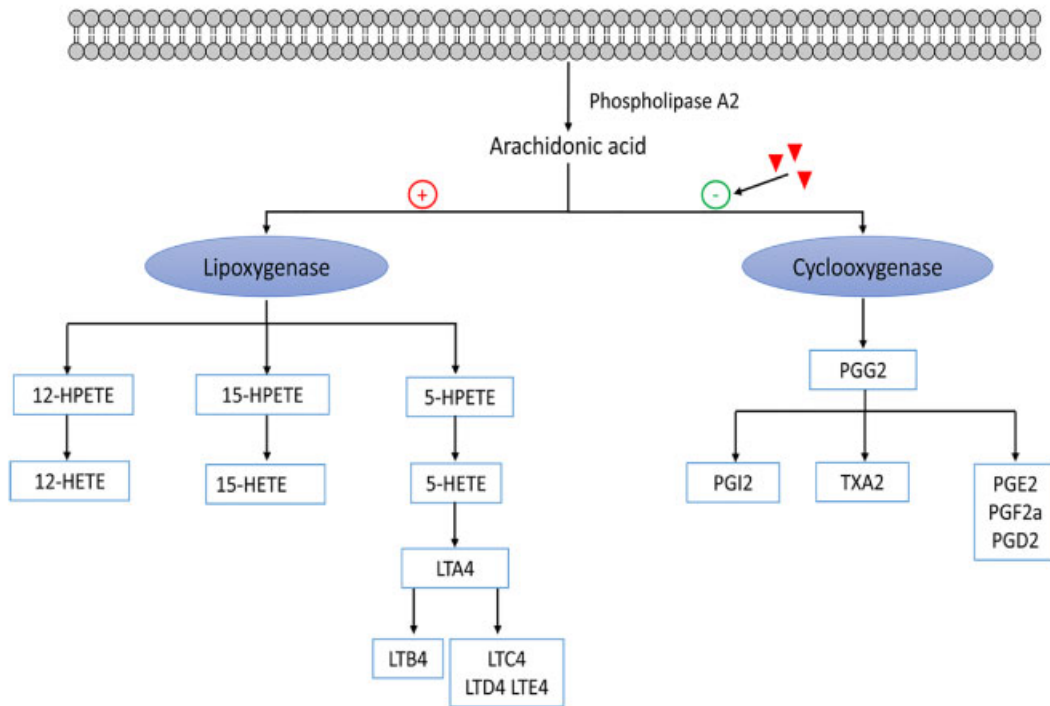
1. **NSAIDs-exacerbated respiratory disease (NERD)**
2. **NSAID-Exacerbated Cutaneous Disease (NECD)**
3. **NSAID-induced urticaria/angioedema (NIUA)**

У некоторых пациентов с гиперчувствительностью к НПВП возникают немедленные реакции на один конкретный НПВП или близкородственные препараты из той же химической группы, но при этом они хорошо переносят другие НПВП, не связанные с ними химически. Реакция не зависит от степени ингибирования ЦОГ-1, что указывает на вероятный специфический иммунологический механизм. Эти реакции обычно возникают в течение первого часа после приёма препарата, хотя этот интервал может быть и больше (то есть до 6 часов), а симптомы могут варьироваться от кожных реакций, таких как крапивница/ангионевротический отёк и генерализованная эритема, до анафилаксии.

Чаще всего наблюдаются реакции на *пиразолон*ы (например, *метамизол/дипирон* и *пропифеназон*) и производные пропионовой кислоты (например, *ибупрофен* и *кетопрофен*).

4. **single NSAID-induced urticaria/angioedema/anaphylaxis (SNIUA)**

# Реакции гиперчувствительности к НПВС

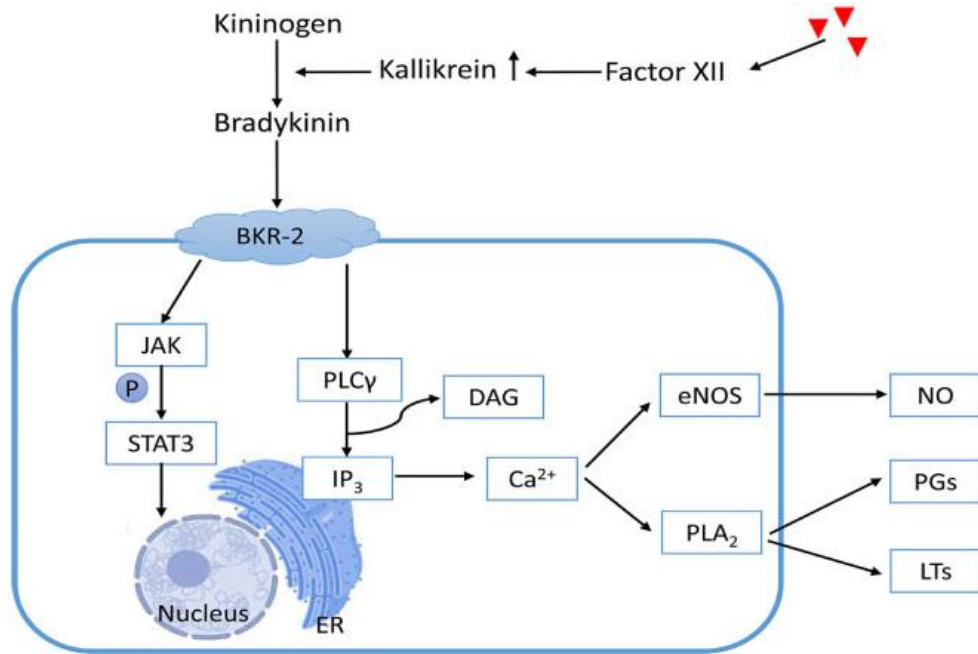


- Помимо повышения проницаемости сосудов, сужения бронхов и увеличения секреции слизи, избыточная выработка лейкотриенов также приводит к активации тучных клеток и эозинофилов.

Стимуляция тучных клеток и эозинофилов высвобождает провоспалительные медиаторы и цитокины, такие как интерлейкин (IL)-33/тимусный стромальный лимфопоэтин, а также способствует выработке IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13, которые усиливают эозинофильное воспаление, активацию тучных клеток и дифференцировку IgE-секретирующих плазматических клеток из В-клеток, в которых задействованы тесные взаимодействия с эпителиальными клетками, что еще больше усиливает воспаление дыхательных путей 2 типа.

Цистеиниловые лейкотриены (CysLT) по-разному стимулируют 3 рецептора CysLT: CysLT1R (LTD4), CysLT2R (LTC4) и CysLT3R/GPR99 (LTE4), сокращая гладкую мускулатуру бронхов, повышая проницаемость сосудов и активируя приток воспалительных клеток.

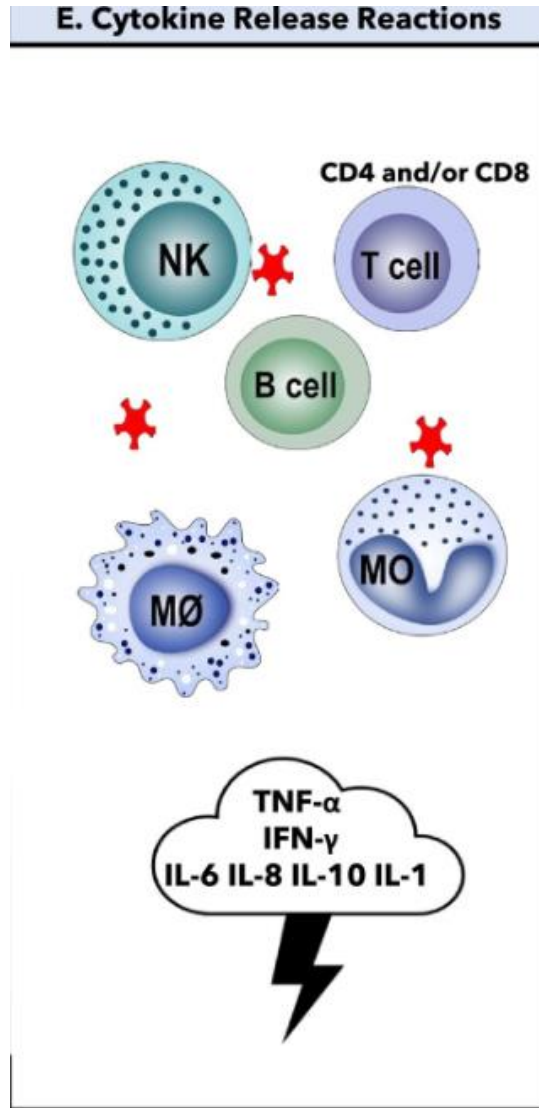
# Брадикининовый ангиоотек



К препаратам, воздействующим на калликреин-кининовую систему, относятся ингибиторы АПФ, ингибиторы ДПП-IV, агонисты рецепторов B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>, антагонисты рецепторов B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub> и, возможно, блокаторы AT-1

- **Брадикинин** — это тканевой гормон, который повышает проницаемость сосудов и снижает кровяное давление.
- Рецепторы брадикинина B<sub>2</sub> играют важную роль в развитии ангионевротического отёка.
- Брадикининовые рецепторы B<sub>2</sub> на эндотелиальных клетках могут активировать фосфолипазу C<sub>γ</sub>, усиливать образование инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерина, повышать уровень внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>, стимулировать выработку оксида азота эндотелием и запускать фосфолипазу A<sub>2</sub>.
- Эта последовательность процессов приводит к избыточному образованию метаболитов арахидоновой кислоты и повышенной выработке простагландинов и лейкотриенов, которые вызывают сосудистую проницаемость.
- Лекарственно-индуцированный, связанный с брадикинином, неаллергический ангионевротический отёк обычно определяется как побочный эффект, часто наблюдаемый при приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, БРА
- У пациентов с дефицитом ингибитора C1 часто развивается брадикинин-опосредованный ангионевротический отёк.

# Цитокиновый «шторм»



- Реакции с высвобождением цитокинов обусловлены внезапной и чрезмерной активацией иммунных клеток, в первую очередь ***T-клеток, моноцитов/макрофагов и естественных клеток-киллеров***, что приводит к массивному высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- $\alpha$  и интерферон-гамма.
- Характерно для биологических и химиотерапевтических ЛС.
- Может быть на первое ведение ЛС быстро и в высокой концентрации
- Клиническая картина включает лихорадку, гипотензию, тахикардию и синдром повышенной проницаемости капилляров.



В заключении,



- Немедленная лекарственная гиперчувствительность включает в себя целый спектр иммуноопосредованных реакций гиперчувствительности (РГЧ) с различными механизмами и схожими клиническими проявлениями.
- Понимание патомеханизма реакций лекарственной гиперчувствительности имеет важное значение для
  - ✓ точной диагностики,
  - ✓ стратификации риска патологической реакции,
  - ✓ а также для разработки рекомендаций по профилактике и ограничениям у конкретного пациента.

Thank you for attention!  
Спасибо за внимание!

