

П.Д. НОВИКОВ,
Д.К. НОВИКОВ
Витебский медицинский
университет

УДК 515.03-056.43

МЕХАНИЗМЫ АЛЛЕРГИИ НА ЛЕКАРСТВА-ГАПТЕНЫ

Возникновение лекарственной аллергии – многофакторный процесс, зависящий от генной предрасположенности, реализуемой на уровне HLA-антигенов и рецепторов клеток системы иммунитета. Гаптены-лекарства выступают в роли иммуномодуляторов, изменяющих естественный ход их иммунной элиминации. Усиление или угнетение апоптоза клонов и субпопуляций клеток на фоне инфекции и других видов патологии определяет запуск аллергической реакции на данный гаптен. Выделены гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные анитетелозависимые реакции, развивающиеся при взаимодействии гаптена с антителами, связавшимися с этими клетками через Fc-рецепторы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *лекарства-гаптены, аллергия, механизм.*

Имунопатология, аллергол., инфектол. 2000, 4: 48 стр.

MECHANISMS OF ALLERGY TO HAPTENIC DRUGS

P.D. NOVICOV, D.K. NOVICOV

Vitebsk State Medical University

Drug allergy development is proved to be multi-factorial process depending on gene determination which is realized on HLA system and immune cells receptor levels. Haptenic drugs act as immunomodulators, changing the processes of their immune elimination. Increase or decrease of cells subpopulation apoptosis determine the induction of allergic reaction to hapten. Granulocyte-determined and platelet-determined antibody-mediated reactions play a key role in haptenic drug allergy due to antibody-hapten interaction on cell surface where antibodies are attached to cell Fc-receptors.

KEY WORDS: *haptenic drugs, allergy, mechanisms.*

Immunopathol., allergol., infectol. 2000, 4: 48 p.

1. Лекарства как аллергены

Практически все лекарства могут вызывать аллергические реакции. Одни из них, будучи белками, гликопротеидами и другими сложными биологическими молекулами (вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и т. д.) чужеродного (животного, микробного) происхождения, легко индуцируют иммунный ответ и аллергические реакции. Облигатными аллергенами являются ксеногенные антисыворотки (противостолбнячная, противодифтерийная, против

газовой гангрены, сибирской язвы, яда змей). Аналогично могут действовать гормоны и ферменты, белки и полипептиды животного (инсулин, кортикотропин, цито-мак, цитохром С и др.) и микробного (стрептодеказа) происхождения [11, 16].

Другие - простые химические молекулы небольшой молекулярной массы (меньше 1 кДа) - *гаптены* - не способны самостоятельно запускать иммунный ответ. Однако, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекула-

ми-носителями организма, модифицируют их, создавая высокоиммуногенные комплексы.

Носителями гаптенов-антибиотиков могут быть мурамилпептиды и другие структуры разрушенных ими бактерий.

Гаптенность, зависящая от способности к взаимодействию и прочному связыванию с молекулами организма, определяет возможность индукции аллергии. Слабое связывание с транспортными белками (сывороточный альбумин) не вызывает аллергию. Исходные препараты относительно редко служат гаптенами. Это препараты, выделяющиеся в относительно неизменном виде, – хлорамфеникол, эритромицин, тетрациклин, левомицетин, диакарб и др.

Лекарства, попадая в организм, подвергаются биотрансформации, часто образуют высокорезактивные метаболиты, каждый из которых является потенциальным аллергеном. При наличии продуктов биотрансформации других лекарств, вводимых одновременно, они могут взаимодействовать с ними, образуя новые аллергенные конъюгаты. Поэтому неизменный исходный препарат не всегда может служить диагностическим реагентом, из-за того, что кожные пробы и лабораторные тесты на него отрицательны [10, 16, 19].

Препараты могут взаимодействовать как со свободными, циркулирующими в крови молекулами, так и с клеточными мембранными белками и липополисахаридами. Карбоксильные гидросиламинные, хиноновые детерминанты лекарств-гаптенов взаимодействуют с аминоклассами белков. Нитро-, азо- и аминоклассы препаратов реагируют с сульфгидрильными, карбоксильными, гидроксильными соединениями, присутствующими в макромолекулах организма [10].

Из препаратов бензилпенициллина выделено несколько биологически активных молекул, которые оказались сильными иммуногенами. В структуру пенициллина входит тиазолидоновое кольцо, соединенное с β -лактамным, от которого зависит его антибактериальная активность. В организме в процессе биотрансформации пенициллина образуется более 10 метаболитов, каждый из которых может быть гаптеном. Основным является *пенициллол*. Пенициллин реагирует с белками и карбогидратами, с ϵ -аминоклассами, с гидроксильными, дисульфидными, гистидиновыми группами. Реакция зависит от pH среды. В щелочных растворах в присутствии глюкозы, сахарозы образуются пеницилло-

ил и пенициллоиловая кислота. Продукты деградации пенициллина возникают под влиянием карбогидратов, лактата и металлических ионов. Эти продукты высокоаллергенны. Они могут появляться при хранении пенициллина [16].

Все же лекарства чаще запускают иммунный ответ, чем аллергию. Нередко у больных на препараты выявляются антитела, особенно класса IgG, без клиники аллергии. Эта скрытая сенсibilизация может быть двойкой. В одних случаях она – предвестник клинических проявлений аллергии, в других – антитела IgG-изотипа могут играть роль “блокирующих”, препятствующих синтезу IgE-антител.

Специфичность реакции, т. е. появляющихся антител, определяет гаптен, однако они и сенсibilизированные Т-клетки могут возникать и к детерминантам молекулы-носителя, т. е. к клеточным антигенам, чем объясняется индукция лекарствами аутоиммунных реакций.

В лекарственных препаратах имеются консерванты, стабилизаторы и примеси, которые индуцируют аллергию. Это могут быть: 1) низкомолекулярные вещества, которые легко взаимодействуют с макромолекулами, формируя антигенные комплексы; 2) антигенные дивалентные и поливалентные конъюгаты, образующиеся между молекулами лекарства или между ними и различными добавками; 3) высокомолекулярные вещества, способные индуцировать иммунные реакции.

Большой проблемой являются перекрестные реакции на лекарства и медикаменты. Они наблюдаются при наличии общих детерминант в переносимом препарате и применяемом для его замены или с другой целью [7, 11, 16, 19 24].

2. Причины развития аллергии на лекарства-гаптены

Все факторы, которые способствуют росту аллергических заболеваний, увеличивают одновременно и частоту аллергии на лекарства [2, 3, 19]. Риск развития аллергии на лекарство составляет 1-3% [36]. Существует прямая связь между наличием какого-либо вида манифестной формы аллергии и развитием лекарственной аллергии (рис. 1).

Многие вещества и пищевые добавки, принимаемые с пищей, могут сенсibilизировать организм. В пищевых продуктах (молоко, мясо) иногда содержатся лекарственные препараты. Некоторые компоненты пищи и пищевые добавки вызывают перекрестные аллергические реакции со сходными

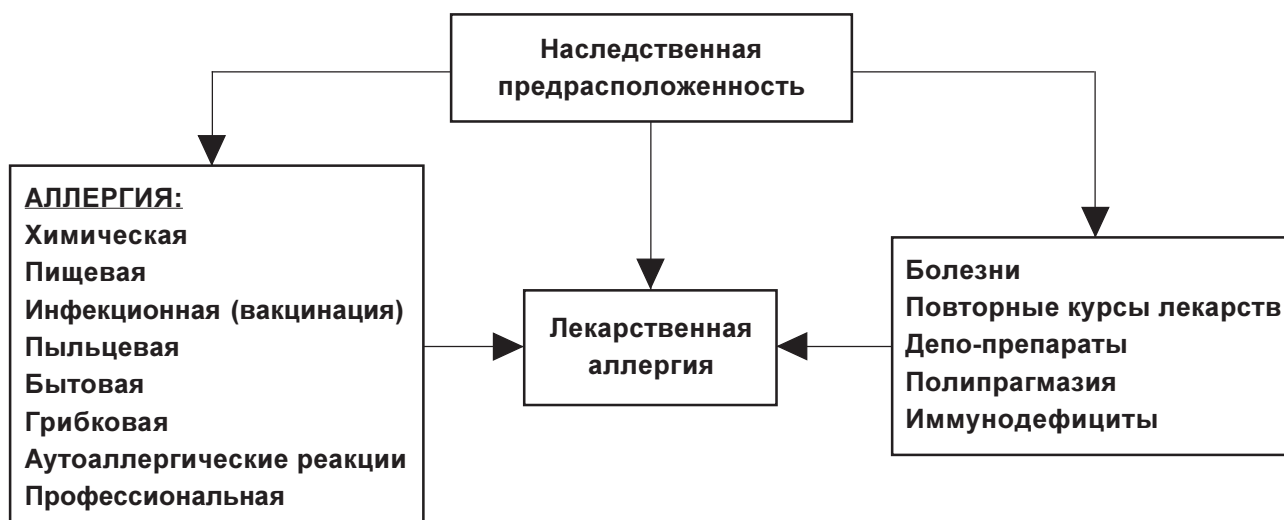


РИС. 1. Причины развития лекарственной аллергии

по структуре лекарствами. С другой стороны, пищевые продукты влияют на всасывание лекарств и тем самым могут усиливать или ослаблять их фармакологическое и аллергенное действие. Лекарства-гаптены могут комплексоваться с белками пищи и выступать в роли полноценных антигенов.

Сенсибилизация к лекарствам может возникнуть как форма химической аллергии в связи с использованием в быту и на производстве химических веществ, имеющих общие детерминанты с лекарствами.

Пыльцевая аллергия может быть причиной лекарственной непереносимости. Б. М. Пухлик [22] обнаружил, что у женщин при аллергии к пыльце растений возможны аллергические реакции на лекарства, изготовленные из аналогичного растительного сырья.

Непосредственные условия, ведущие к возникновению лекарственной аллергии, зависят: 1) от организма, его предрасположенности к аллергии, наличия “аллергического статуса”; 2) от особенностей применения препарата, схем, длительности и пути введения лекарств; 3) от химической структуры препарата, его сенсибилизирующих свойств.

Поэтому выделены [16, 19] основные причины развития аллергии на лекарства:

- наследственная, генная предрасположенность;
- наличие других видов аллергии (бактериальной, поллиноза, пищевой и др.);
- длительное применение больными (длительный профессиональный контакт у здоровых) лекарственных препаратов, особенно повторными курсами;

- применение депо-препаратов (например, бициллин);

- одновременное назначение большого числа лекарственных препаратов из разных групп (полипрагмазия), продукты метаболизма которых могут усиливать аллергенное действие друг друга;

- физико-химическая структура, высокая сенсибилизирующая активность препарата;

- вирусные (Эпштейн-Барр и др.) инфекции и другие заболевания.

Наследственная, генетическая предрасположенность реализуется через генетический контроль особенностей иммунологической реактивности и ассоциирована с наличием определенного HLA фенотипа [30, 32, 33]. Гены, ответственные за аллергию, локализуются в 5-й и 11-й хромосомах. Они определяют синтез ИЛ4 и других цитокинов, участвующих в аллергических реакциях. У больных снижен уровень супрессорных факторов иммунной реактивности и имеется высокий уровень синтеза IgE. Это состояние можно рассматривать как “аллергический статус” [16]. Наличие других видов аллергии (см. рис.1) и заболеваний, таких, как бронхиальная астма (БА), является особенно угрожаемым фактором в плане развития лекарственной аллергии. Здесь могут играть важную роль перекрестные реакции: например, наличие грибковой БА, эпидермофитии и сенсибилизации к пенициллинам.

Дополнительными предрасполагающими факторами могут служить различные стрессовые влияния и воздействия, стимулирующие развитие аллергии, патология нервной и эндокринной систем, хронические инфекционные процессы, менопауза, а

также нарушения питания. На проявление аллергии к лекарствам оказывает влияние время года: во-первых, в связи с действием неблагоприятных факторов и обострением имеющихся или латентных заболеваний; во-вторых, из-за лекарственной профилактики сезонных обострений некоторых заболеваний.

Проявления ЛА могут быть связаны с сезонными аллергическими заболеваниями. При пыльцевой аллергии – поллинозе возможны аллергические реакции на препараты, используемые для его лечения (антигистаминные, сосудосуживающие интраназальные препараты и др.). Частые обострения БА осенью и зимой сопровождаются аллергическими реакциями на противоастматические препараты, а также на антибиотики, особенно пенициллин. Существуют и неясные связи между некоторыми заболеваниями и развитием аллергии к лекарствам [16, 19, 36, 37]:

- у больных с акне, пиодермиями, кандидозами к иодидам и бромидам, андрогенам;
- у больных с рецидивирующим герпесом – к салицилатам;
- гематологические заболевания предрасполагают к аллергии на соли золота, салицилаты, сульфаниламиды, барбитураты;
- опрелости, себорея, импетигиозная экзема – к солям золота, пенициллину, сульфаниламидам. Частота лекарственной аллергии повышена у больных системной красной волчанкой.

Вирусные инфекции в связи с модуляцией иммунореактивности способствуют развитию лекарственной аллергии уже потому, что Т-лимфоцит может нести два Т-клеточных рецептора (TCR): один к антигену вируса и второй к препарату, а поэтому усиленно стимулироваться тем и другим с выделением цитокинов и развитием повышенных реакций.

Алкоголь и этанолсодержащие напитки усиливают проявление ЛА несколькими путями:

1. Этанол усиливает всасывание многих лекарств как растворитель за счет повышения проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.
2. К примесям веществ, содержащихся в напитках (например, в винах), может возникать истинная сенсibilизация.
3. На продукты биотрансформации этанола – альдегиды, иногда развиваются псевдоаллергические реакции.

Длительное применение лекарств, особенно схемы с повторными курсами их парентерального

введения, обуславливает усиленную стимуляцию иммунной системы новыми дозами того же иммуногена. Это ведет к увеличению синтеза антител и возрастанию клеточной сенсibilизации и может служить причиной перехода иммунной реакции в аллергическую. Повторные и постоянные контакты с лекарствами на работе действуют аналогично. Подобная же ситуация наблюдается при использовании препаратов пролонгированного действия, таких, как бициллин. Замедленное всасывание и наличие воспалительной реакции в месте инъекции, присутствие дополнительных веществ создают адъювантный эффект и усиливают синтез антител [16].

Пути введения, дозы влияют на степень его аллергенности. Для антибиотиков, в частности пенициллина, наиболее сенсibilизирующими считаются аппликационный (5-12% частота), накожный и ингаляционный (15%) способы применения, а наименее – пероральный. Инъекционный (1 - 2%) занимает промежуточное положение [10]. Однако существует мнение, что реже сенсibilизацию вызывает внутривенное введение лекарств [33, 36]. Например, у сульфаниламидов - 12 % при местном применении и 0,3 - 5 % при пероральном или парентеральном. Некоторые препараты обладают органным, тканевым и клеточным тропизмом, обусловленным их связыванием с рецепторами и белками соответствующих клеток.

Дозы препаратов влияют на формирование аллергии. Обычно большие дозы способствуют сенсibilизации, особенно клеток крови, что связано с сорбцией аллергена на поверхности клетки, например, эритроцита. Однако и очень низкие дозы вызывают аллергию.

Частота возникающих аллергических реакций зависит от *вида препарата*, его химической структуры, особенностей биотрансформации, в процессе которой возникают высокореактивные и аллергенные метаболиты. Зависимость аллергенности от метаболитов связана с их способностью образовывать иммуногенные и аллергенные комплексы с белками, гликолипопротеидами и другими молекулами в организме. Способность препарата индуцировать аллергию выражают как процентное отношение заболевших к контактировавшим – индекс сенсibilизации. Он различен у разных лекарств, например, индекс высок у пенициллинов – 1-3%.

Применение одновременно многих препаратов (полипрагмазия) создает условия для взаимодей-

ствия не только исходных веществ, но и их метаболитов, в процессе которого могут возникать высокоаллергенные комплексы и конъюгаты.

Латышева Т.В. и соавт., [12] проанализировали истории болезни 82 больных с диагнозом острых токсико-аллергических реакций на медикаменты, проявляющихся тяжелыми генерализованными буллезными дерматозами и эпидермальным некролизом. У 58 (70,7%) больных отмечена полипрагмазия – назначение более трех медикаментов одновременно. Основным наиболее частым сочетанием являлось назначение нескольких групп нестероидных противовоспалительных препаратов и сульфаниламидов – 54,9%.

Некоторые препараты подавляют ферменты, метаболизующие другие, одновременно применяемые препараты, препятствуют тем самым их элиминации, а в итоге способствуют токсическим и аллергическим реакциям.

3. Иммуномодулирующее действие лекарств-гаптенов

Лекарства применяются по поводу какого-то вида патологии, который, как правило, модифицирует реактивность организма. Особенно часто такую модификацию вызывают иммунотропные вирусы, в частности вирус Эпштейн-Барра. На этом фоне появление нового сигнала в виде лекарства уже может потенцировать модуляцию реактивности.

Система цитохромов Р-450 катализирует расщепление низкомолекулярных веществ - ксенобиотиков. Если эти вещества не расщепляются, то, взаимодействуя с белками и другими макромолекулами, они модифицируют их, образуют комплексы. Эти комплексы или удаляются макрофагами и другими клетками, или запускают иммунный ответ подобно тому, как его вызывают антигены. Однако его индуцируют эпитопы гаптена, определяющие специфичность антител.

Многие лекарства-гаптены являются иммуномодуляторами. У одних из них эти свойства выражены ярко (левамизол, димексид, теофиллин и др.), у других - в известных, общепринятых тестах обнаруживаются с трудом и только в специальных реакциях. Адренергические препараты изменяют синтез антител и ПЧЗГ, фагоцитоз, угнетают пролиферацию лимфоцитов [6]. При лечении β-адреноблокаторами существенно усиливается риск развития аллергии к другим принимаемым препаратам [40]. Антибиотики, в зависимости от структуры, усиливают или угнета-

ют синтез антител, фагоцитоз и другие показатели системы иммунитета [17, 26]. Иммуномодулирующие эффекты описаны у дибазола, антигистаминных противоглистных, сердечно-сосудистых и других препаратов [17, 18]. Все лекарства могут модифицировать экспрессию тех или иных рецепторов иммунокомпетентных клеток, и такая модификация – основная причина развития аллергической реакции [19].

Мишенью иммуномодулирующего действия лекарств могут быть:

I. Рецепторы клеток системы иммунитета:

– Fas-молекула (рецептор запрограммированной клеточной смерти) и его Fas-лиганд.

– CD3, CD4, CD8, CD28 и другие рецепторы T_h 1 и T_h 2 типа.

– T-клеточный рецептор.

– B-клеточные, иммуноглобулиновые и адгезивные молекулы (IgM, IgD, a, b, CD40, CD1d и др.).

– Макрофагальные.

– Естественных киллеров.

II. Цитокины и их рецепторы: ИЛ1 – ИЛ17, интерфероны, ростовые факторы и др.

III. Внутриклеточные регуляторные ферменты: протеиназы, эндонуклеазы, киназы, каспазы, тирозинкиназы, аденилатциклаза и др.

IV. Сигнальные регуляторные белки SIRP (Signal Regulatory Proteins), выполняющие роль негативных корецепторов.

V. Клеточный геном и механизмы его регуляции

Эффекты лекарств на эти структуры могут быть блокирующими (для рецепторов), комплекс-образующими (цитокины, ферменты и др.) или активирующими. Причем блокирующее, связывающее действие одних веществ, структур, как правило, приводит к усилению активности других, оппозитивных. Так как система иммунитета работает по принципу “идиотип – антиидиотипической сети”, то уменьшение продуктов одних антиклонов клеток влечет к увеличению, гиперпродукции других, что в итоге приводит к повышенным, аллергическим реакциям (рис. 2). Это нарушение “идиотип - антиидиотипической сети” может возникать под влиянием лекарств в первую очередь в результате усиления или угнетения апоптоза определенных субпопуляций клеток системы иммунитета.

Препарат создает условия для проявления своих аллергенных свойств, не только образуя иммунный конъюгат (в случаях с гаптеном), но и нарушая иммунорегуляцию. При ее сохранении может

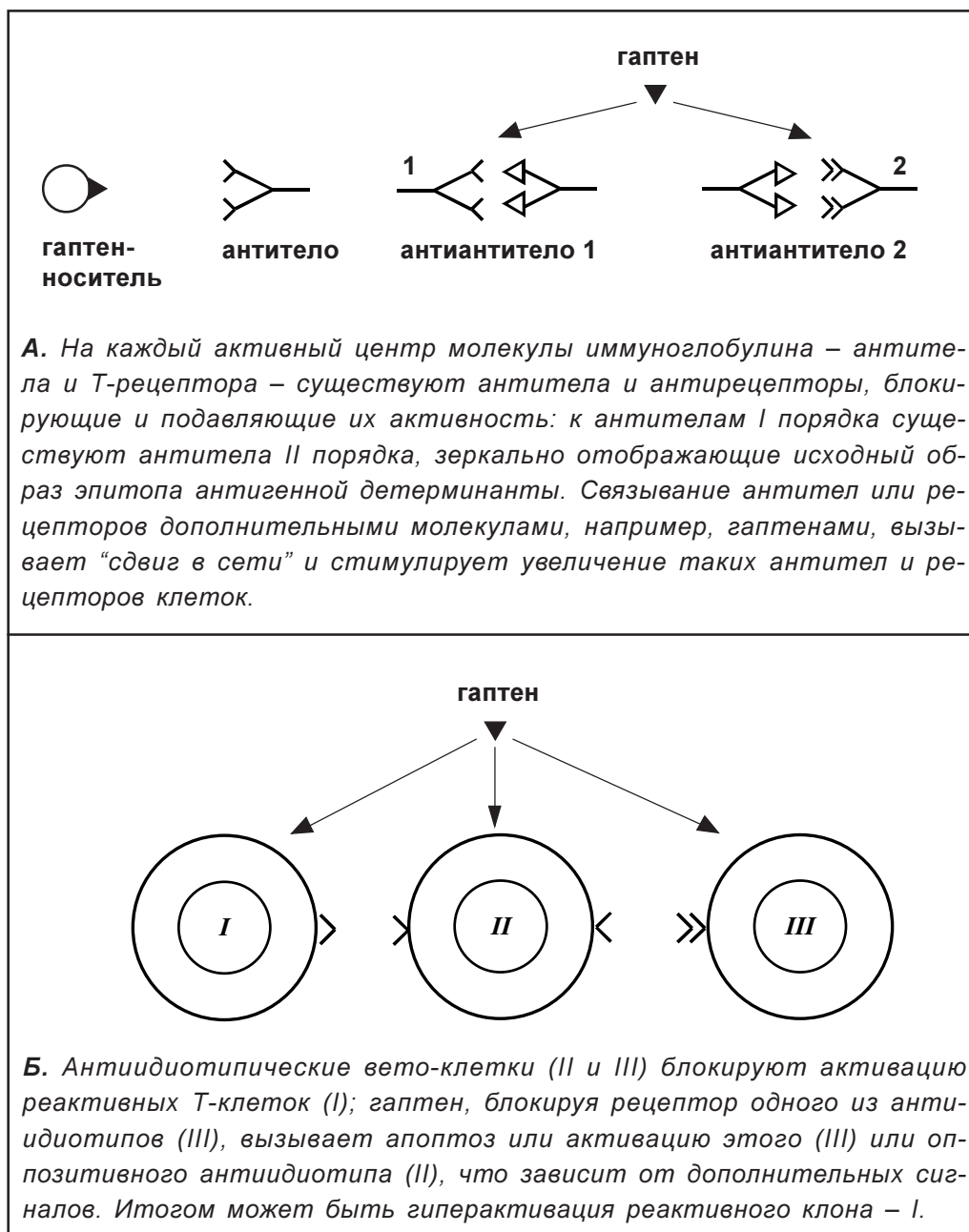


РИС. 2. Нарушения гаптенем антиидиотипической сети.

развиваться иммунная реакция и образовываться антитела на препарат, но нет клинических симптомов аллергии (“нормальная сенсibilизация”). У многих лиц, получавших лекарства, особенно чужеродные пептиды (гормоны, вакцины и др.), есть антитела, но нет клиники аллергии.

В аллергических реакциях на лекарства участвуют T- и B-лимфоциты, их субпопуляции и другие лейкоциты [19, 20]. В частности, они образуют цитокины в ответ на соответствующие лекарства-аллергены. Некоторые ферменты их метаболизма локализованы непосредственно в T- и B-лимфоцитах. Воздействуя на них, препараты могут, например,

угнетать или (и) стимулировать оппозитивно действующие популяции и субпопуляции клеток, в первую очередь Tх 1 или Tх 2 типа (рис. 3), вызывают изменения иммунологической реактивности, а в итоге действуют как иммуномодуляторы.

Лекарства могут модулировать активность естественных киллеров (ЕК), изменять спектр цитокинов, усиливать активность макрофагов, которые повреждают гаптен-несущие клетки.

Модификация иммунного ответа препаратом, опосредованная через неспецифические клеточные рецепторы, метаболиты (ц-АМФ, ц-ГМФ) и ферменты, вызывает аллергию.

4. Роль апоптоза в развитии аллергических, псевдоаллергических и аутоиммунных реакций

Под влиянием лекарств, вводимых в организм, может активироваться или угнетаться апоптоз клеток системы иммунитета и/или других клеток. Рецептором сигналов к развитию апоптоза – запрограммированной клеточной смерти – является Fas молекула (CD95), которая относится к семейству рецепторов для фактора роста нервов и ФНО. Естественным лигандом для Fas-рецептора служит Fas-лиганд, экспрессируемый на ряде клеток. В результате взаимодействия этих молекул наступает активация внутриклеточных протеиназ и эндонуклеаз, что приводит к сморщиванию клеток, фрагментации ДНК [4, 21, 25].

Апоптоз лимфоцитов усиливается глюкокортикоидными, циклоспорином и другими препаратами. Усиление апоптоза активированных Т-лимфоцитов может обусловить развитие иммунодефицита [27]. Триметазидин – противоишемический препарат, увеличивал количество апоптотических лейкоцитов и тем самым подавлял их накопление в миокарде при остром инфаркте миокарда. Однако, с

другой стороны, он снижал апоптоз Т-лимфоцитов за счет уменьшения экспрессии Fas-рецептора [25].

Подавление апоптоза приводит к пролиферации соответствующих, например, аллергенспецифических или аутореактивных клонов лимфоцитов и к развитию аллергии или аутоиммунных реакций (см. рис. 2).

Все лекарства действуют на те или иные клеточные рецепторы и ферменты. Поэтому можно считать, что они прямо или опосредованно изменяют экспрессию Fas-антигена (CD95) на клетках или его лиганда (Fas L), в результате чего меняется способность клеток к апоптозу. Некоторые токсические и псевдоаллергические эффекты лекарств у чувствительных, генетически предрасположенных людей могут опосредоваться апоптотическим механизмом. Мы предполагаем (табл. 1) участие этих механизмов в развитии аллергии, особенно Т-клеточных замедленных реакций, где происходит накопление аллергенспецифических клонов Т-лимфоцитов в результате угнетения экспрессии на них Fas-антигена. Отсутствие апоптоза клонов В-клеток, продуцирующих аллергенспецифические иммуно-

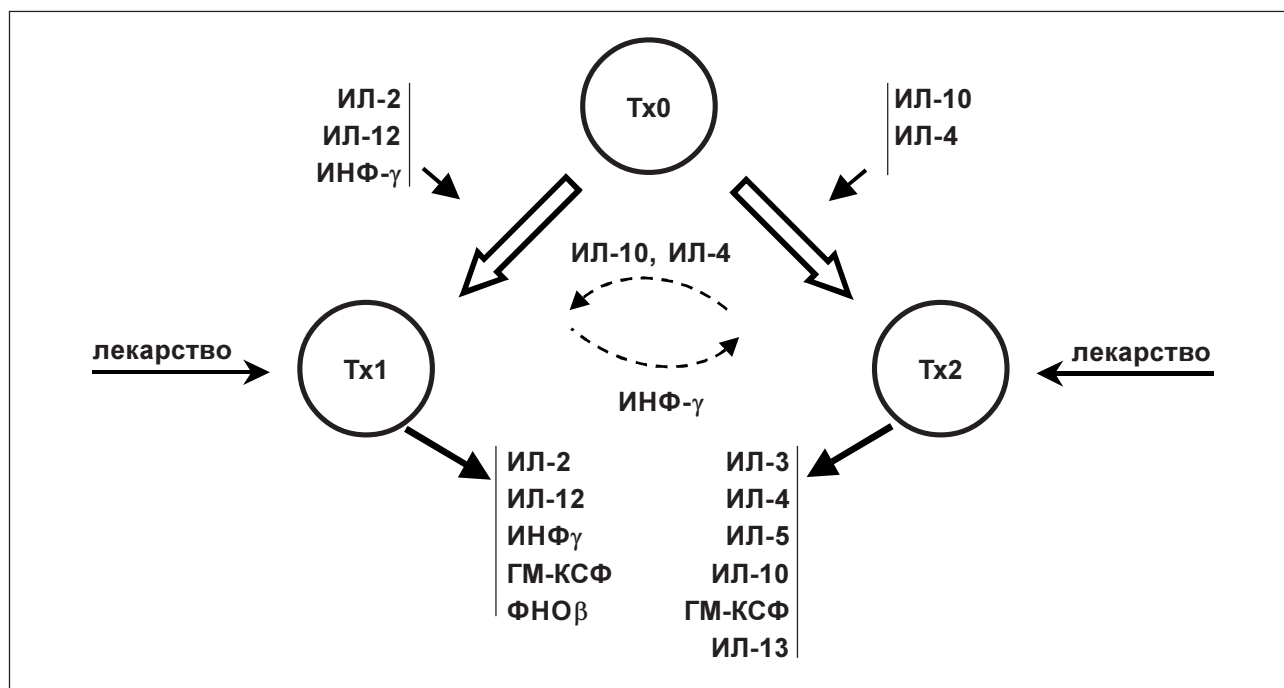


РИС. 3. Изменение соотношения Тх1 и Тх2 типа под влиянием лекарств.

Функция одной из этих конкурирующих субпопуляций может угнетаться за счет апоптоза, или, наоборот, активироваться под влиянием лекарств. Активация Тх 1 ведет к появлению γ -интерферона, усиливающего функцию ЕК, макрофагов и экспрессию HLA-DR антигенов, и вероятному развитию ПЧЗТ. Стимуляция Тх 2 приводит к выделению ИЛ4, ИЛ5 и других цитокинов и продукции IgE антител.

глобулины IgE и IgG, может быть основой развития немедленных аллергических реакций. Продукция IgE и IgG антител зависит от Т-хелперов 2-го типа. Поэтому вполне вероятно возможность, что неко-

торые препараты усиливают апоптоз Т-хелперов 1-го типа, продуцирующих ИЛ2, γ -интерферон и ИЛ12, действующие ингибирующе на Т-хелперы 2-го типа (см. рис. 3).

Таблица 1

Лекарственно-модифицированный апоптоз и его иммунопатологическое значение

<i>Tx 1 типа</i> -- « -- «	Активация клеток и угнетение апоптоза Стимуляция апоптоза	Накопление клонов аллергенреактивных клеток, ПЧЗТ Повышение активности Тх2, выделение ИЛ4, 13, стимуляция синтеза IgE, ПЧНТ
<i>Tx 2 типа</i> -- « -- «	Активация клеток и угнетение апоптоза Усиление апоптоза	Повышение синтеза ИЛ4, 13, ПЧНТ Повышение активности Тх 1 типа, ПЧЗТ
В-лимфоциты	Угнетение апоптоза	Накопление IgE-продуцентов, ПЧНТ
Эпителиальные и другие клетки	Усиление апоптоза	Поглощение макрофагами апоптозных телец, запуск аутоиммунной реакции
Кроветворные стволовые клетки	Усиление апоптоза	Анемии, лейкопении
Естественные киллеры	Угнетение апоптоза	Цитолиз других клеток, выделение цитокинов, воспаление

Аутоиммунные (аутоаллергические) реакции тоже могут развиваться на базе стимулированного лекарствами апоптоза соответствующих клеток. Апоптоз клеток паренхимы или стромы, вызываемый соответствующими препаратами, приводит к тому, что дендритные клетки запускают иммунную реакцию на пептиды “апоптозных телец” этих клеток.

Следовательно, усиление апоптоза одних клеток или/и угнетение других под влиянием лекарств может в итоге приводить к развитию как аллергических, так и аутоиммунных реакций. По-видимому, этот “*лекарственно-модифицированный апоптоз*” является одним из основных механизмов побочного действия лекарств.

5. Механизм и виды аллергических реакций

Как и другим аллергическим заболеваниям, ЛА свойственны общие признаки и механизмы возникновения и развития:

- 1) *генетическая наследственная предрасположенность* к атопическим реакциям у больного и кровных родственников;
- 2) *наличие экзогенных индукторов-аллергенов*, удаление, элиминация которых обычно ведет к частичному или полному выздоровлению;
- 3) *гиперергический характер* иммунных (немедленных или замедленных) реакций на аллергены;
- 4) *возможность и эффективность специфической десенсибилизации* (гипосенсибилизации) соответствующими аллергенами.

Главным патогенетическим механизмом ЛА является повышенная иммунологическая реактивность (гиперчувствительность), выражающаяся в гиперпродукции отдельных факторов системы иммунитета: антител определенных классов (нередко IgE), сенсibilизированных Т-лимфоцитов, интерлейкинов и других медиаторов, выделяемых лейкоцитами.

Аллергии на лекарства всегда предшествует *период сенсibilизации*, когда происходит первичный контакт иммунной системы организма и лекарства. Этот период характеризуется развитием обычного иммунного ответа, в процессе которого формируются антитела различных классов и/или сенсibilизированные Т-клетки, определяющие в последующем специфичность аллергической реакции. Сенсibilизация возникает через 7 - 14 дней или позже. Когда она появляется в связи с профессиональным контактом здоровых лиц или в процессе лечения больных, то причинный аллерген обычно очевиден. Однако она может происходить и скрытым путем: через пищу и воду в связи с наличием в них веществ, близких или идентичных по химической структуре лекарствам, при вдыхании паров аналогичных веществ, использовании в быту различных химических средств, синтетических изделий, в процессе грибковых заболеваний (кожные формы микозов, онихомикозы и др.). В таких случаях аллергические реакции развиваются на первое введение препарата у, казалось бы, не-сенсibilизированного человека, не лечившегося ранее.

Аллергическая реакция на лекарства, как и на другие аллергены, всегда является вторичной иммунной реакцией и развивается уже в сенсибилизированном организме на повторный (третичный и т. д.) контакт с соответствующим препаратом. Степень сенсибилизации при новых контактах увеличивается в связи с нарастанием уровня антител и (или) клеточной сенсибилизации.

Возникшая сенсибилизация к лекарству-аллергену разрешается при участии антител - повышенными реакциями немедленного или иммунных Т-лимфоцитов - реакциями замедленного типов [11, 19]. Предложенная еще в 1969 г. P.Gell и R. Coombs, часто цитируемая классификация аллергии, в которой выделены 4 типа реакций (анафилактические, цитотоксические, иммунокомплексные и замедленные Т-клеточные), в настоящее время требует дополнения. Описаны антирецепторные и гранулоцитопосредованные реакции [19].

Повышенная чувствительность немедленного типа

Анафилактические реакции (реагиновые, IgE-зависимые).

При ЛА количество IgE обычно увеличивается и антитела этого класса участвуют в реакциях при ЛА. Их выявление имеет диагностическое значение [19, 23, 35].

Существует два субкласса и не менее четырех разных изоформ IgE. У атопиков синтезируются изоформы IgE, отличающиеся от представленных у здоровых лиц [8, 9].

Продукция IgE регулируется разными цитокинами. Выделяемые Тх 2-го типа ИЛ-4 и ИЛ-10 стимулируют, а гамма-интерферон и ИЛ-2, секретируемые Тх 1-го типа, угнетают его синтез. При подходе к лечению аллергических заболеваний необходимо учитывать возможность переключения синтеза цитокинов, характерных для Т-хелперов 2 типа (ИЛ-4, ИЛ-5) на синтез цитокинов, характерных для Т-хелперов 1 типа (ИЛ-12, и др.).

Низкоаффинные рецепторы FcεRII (CD23) в совокупности с ИЛ-4 усиливают дифференцировку В-клеток в плазматические, секретирующие IgE. Тх 2-го типа продуцируют фактор, усиливающий гликозилирование CD23, который стимулирует секрецию IgE. В итоге в крови больных атопией увеличен уровень CD23 и гликозилированного IgE [9]. При определенных условиях возможна презентация аллергена В-клетками с участием CD23/IgE CD23/IgG [34].

Кроме того, В-лимфоциты могут связывать аллерген через CD1d, тогда взаимодействующие с ними CD4⁺/CD8⁻ Т-лимфоциты образуют много ИЛ-4.

На этапе сенсибилизации под влиянием аллергена образуются специфические IgE-антитела, которые связываются высокоаффинными Fcε-RI рецепторами мембран базофилов и тучных клеток. На одном базофиле имеется до 600000 таких рецепторов, на тучной клетке – до 100000. Этот рецептор состоит из трех цепей - α, β, γ, из которых α-цепь наиболее поверхностная и непосредственно связывает Fc-фрагмент молекулы IgE. Субъединицы β и γ-цепей ориентированы внутрь клетки и ответственны за передачу сигнала после связывания молекулой IgE аллергена. Для активации рецептора и передачи сигнала внутрь клетки необходимо, чтобы минимум две молекулы IgE, ранее связавшиеся базофилами и тучными клетками, фиксировали своими Fab-фрагментами два эпитопа (детерминанты) аллергена. Это обычно происходит при повторном его попадании в организм (*иммунологическая, специфическая стадия* реакции).

Такое взаимодействие аллергена и IgE-антител индуцирует трансмембранный сигнал, который уже в течение минуты активирует базофил через src-тирозинкиназы. Начинается *патохимическая*, медиаторная стадия. Гранулы базофила передвигаются по направлению к периферии клетки и покидают ее через поры мембраны. Процесс дегрануляции не сопровождается разрушением мембраны, и базофил сохраняет свою жизнеспособность. Из гранул базофила освобождаются гистамин, лейкотриены, триптаза, тромбоцитарный активирующий фактор, серотонин, факторы хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, группа интерлейкинов (ИЛ3, ИЛ4, 5, 6, 8, 13), вовлекающих другие лейкоциты [19, 35, 36].

Наиболее быстро выделяются предсуществующие в клетке гистамин, хемотаксические факторы для эозинофилов и нейтрофилов, затем прочно связанные с гранулами, – гепарин, триптаза, пероксидаза. При активации клеток образуются и выходят с гранулами лейкотриены C₄, D₄, E₄, простагландин D₂, фактор, активирующий тромбоциты и другие. Под влиянием первичных медиаторов лейкоциты, в свою очередь, выделяют вторичные медиаторы. Выделившиеся медиаторы приводят к сокращению гладкой мускулатуры, усилению секреции бронхиальной слизи, увеличению сосудистой проницаемости (*патофизиологическая* стадия). Реакция заканчивается клиническими проявлениями [10, 11, 19].

Поздняя фаза этой аллергической реакции (через 4 - 12 часов) характеризуется вовлечением в процесс эозинофилов, нейтрофилов, макрофагов. Причем важным этапом является их прилипание к эндотелию и экзосвакулярная миграция. Этому предшествует усиление экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии (молекул ICAM-1 и ICAM-2, CD11/CD18, E-селектина и др.). Хотя IgE-механизм развития атопических реакций считается основным, возможно участие в нем антител класса IgG, особенно IgG4-субкласса.

Антитела и неспецифические продукты лимфоидных клеток (интерлейкины и др.) активируют и регулируют деятельность как эпителия, так и других клеток слизистой оболочки, в которой присутствуют различные лейкоциты. Среди них в аллергические реакции прежде всего вовлекаются *тучные клетки, базофилы и эозинофилы*. Базофилы и тучные клетки составляют 0,5 % всех клеток бронхиального лаважа (1 - 7 x 10⁶ на 1 г ткани), имеют 50 - 300 тыс. рецепторов для IgE I типа и рецепторы для медиаторов (H₂-гистаминовые, адрено- и холиногические и др.), а также для IgG4. Они являются важным источником медиаторов ПЧНТ и цитокинов, которые выделяют местно в процессе дегрануляции. Освобождая эозинофильный хемотаксический фактор, базофилы способствуют аккумуляции эозинофилов в очаге аллергической реакции.

Тучные клетки имеют антигены класса II ГКГС, гликопротеин gp 49, высокоаффинный F_{сε}-рецептор, низкоаффинный рецептор для IgG (F_{сγ}RII/III), CD40, адгезивные молекулы, обеспечивающие их взаимодействие с другими типами клеток.

Эозинофилы выделяют ряд ферментов, катионные белки, лейкотриены и главный основной белок (ММ 11000), повреждающий эпителий. Однако некоторые вещества эозинофилов действуют антиаллергически: простагландины E₁ или E₂, возможно, угнетают дегрануляцию тучных клеток; арилсульфатаза инактивирует лейкотриены, гистаминаза - гистамин; фосфолипаза - фактор, активирующий тромбоциты. Эозинофилам отводится роль центрального клеточного элемента в аллергических воспалительных процессах, в основном, за счет вырабатываемых ими цитокинов и свободных радикалов, участвующих в повреждении тканей. Эозинофилы способны вызвать экспрессию адгезивных молекул и транскрипцию и/или трансляцию различных цитокинов и факторов роста. Функция эозинофилов изменяется под влиянием биологических субстанций и/или лекарств [34]. Сре-

ди активирующих факторов преобладают цитокины. Подавляющее воздействие на них оказывают глюкокортикоиды и соли золота [35].

Эотаксин (8,6 кД) принадлежит к семейству С-С (β) хемокинов и селективно действует только на эозинофилы, которые могут отвечать также на многие другие хемоаттрактанты. Эотаксин играет важнейшую роль в аллергическом воспалении и в привлечении эозинофилов в очаг воспаления, взаимодействуя с ИЛ5. Эффект эотаксина реализуется через рецептор CCR3. При отсутствии воспаления эотаксину отводится важная роль в поддержании нормальной функции эозинофилов, регуляции их числа в циркуляции. IgE-зависимый механизм может иметь значение в экспрессии и освобождении эотаксина, в частности, тучными клетками.

Тромбоциты, связывая своими рецепторами IgG, IgE активируются под влиянием аллергена, выделяют медиаторы аллергии, в том числе тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ) и оказывают цитотоксические эффекты на другие клетки. Под влиянием медиаторов, выделенных базофилами, увеличивается количество микроагрегатов тромбоцитов в крови, хотя в целом способность их к агрегации снижена. При аспириновой астме тромбоциты чувствительны к веществам, тормозящим активность циклооксигеназы, например НПВП, которые активируют их и высвобождают вещества, лизирующие клетки и вызывающие "взрыв" хемилюминесценции.

Клиническая картина анафилактических реакций I типа может выражаться в виде лекарственного анафилактического шока, приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы и отека Квинке и др.

Цитотоксические реакции.

Эти реакции возникают при взаимодействии антител класса IgG или IgM с лекарством-гаптенем, который связан с мембраной клетки (рис. 4). Так как антитела взаимодействуют с антигенами на клетках своими Fab-фрагментами, то Fc-фрагменты агрегированных молекул антител активируют систему комплемента. В процессе активации комплемента образуется цитотоксический мембраноатакующий комплекс, разрушающий клетку-мишень.

Помимо комплементзависимых, существуют цитотоксические реакции без участия комплемента. Лизис клетки, покрытой антителами, могут вызывать любые лейкоциты (К-клетки), которые несут соответствующий Fc-рецептор, связывающийся с

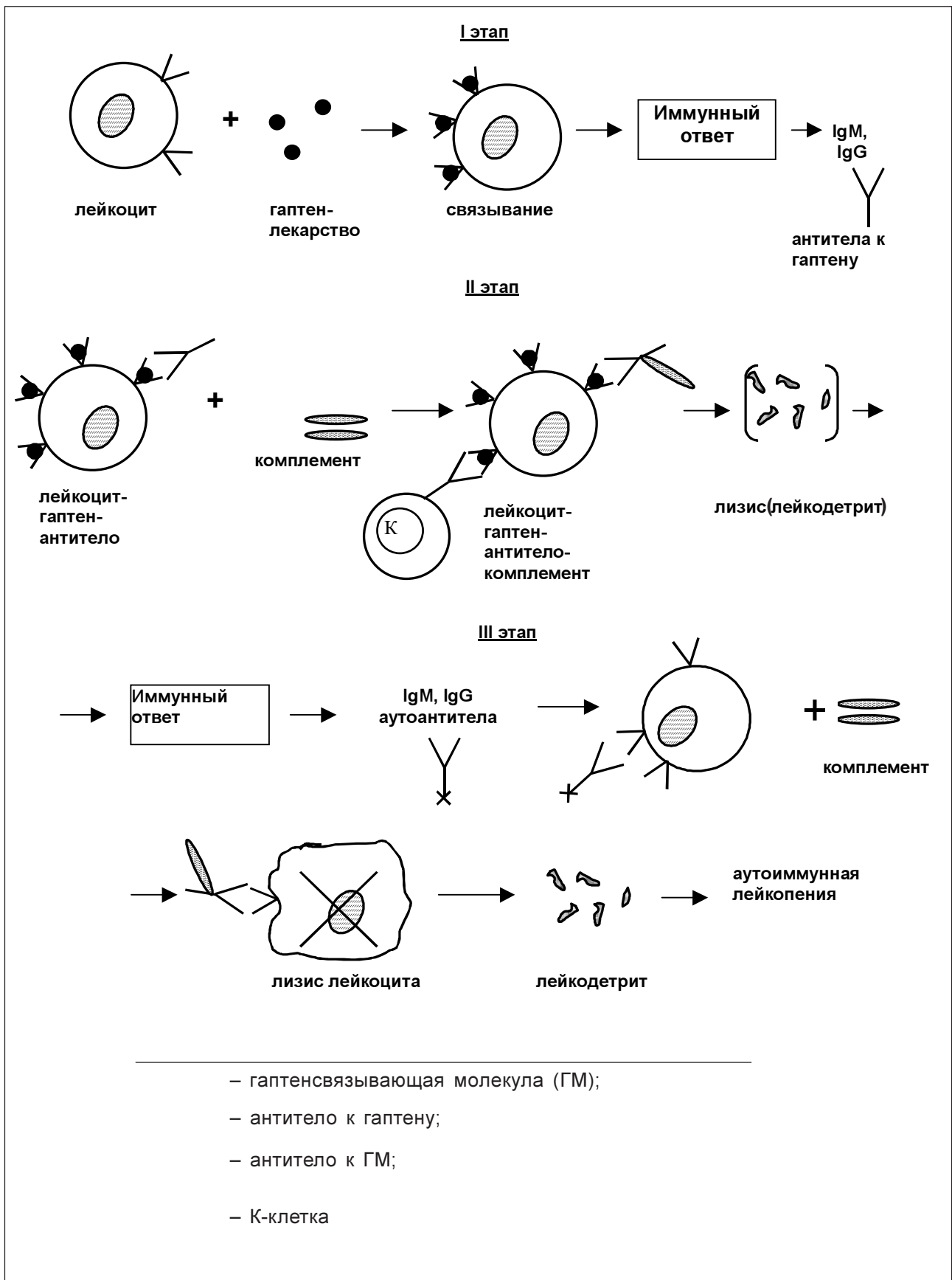


РИС. 4. Этапы формирования цитотоксических и аутоаллергических реакций на лекарства-гаптены

Fc-фрагментом антитела. Разрушение клеток может привести к развитию аутоиммунных (аутоаллергических) реакций (см. рис. 4).

При развитии лекарственной аллергии по цитотоксическому типу отмечаются тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Иммунокомплексные реакции.

Образование иммунных комплексов антиген-антитело происходит при нормальном иммунном ответе. Тем не менее, часто образуется много иммунных комплексов с крупными размерами. Это нарушает их фагоцитоз, затрудняет элиминацию из организма и приводит к активации комплемента. Комплексы, содержащие IgG и IgM, активируют систему комплемента по классическому пути, а иммунные комплексы, содержащие IgA, могут активировать комплемент по альтернативному пути.

Продукты активации комплемента повышают проницаемость сосудов, вызывают их расширение, индуцируют экспрессию на эндотелии молекул адгезии для лейкоцитов, привлекают гранулоциты и макрофаги, которые высвобождают вторичные медиаторы и повреждают ткани. Циркулирующие иммунные комплексы начинают откладываться в тканях, прежде всего под базальной мембраной эпителия и субэндотелиально в сосудах, вызывают воспаление. Поэтому основными клиническими проявлениями этих реакций являются *васкулиты*. В первую очередь повреждаются органы, богатые капиллярами (легкие, почки, кожа), а также соединительная ткань. Помимо васкулитов, после введения чужеродных (ксеногенных) антисывороток (лошадиная), некоторых лекарств (ферменты животных, микробов и др.) наблюдается *сывороточная болезнь*.

При появлении генерализованных поражений возникает сывороточноподобный синдром, напоминающий сывороточную болезнь после введения ксеногенных антисывороток и белков.

Антирецепторные реакции.

На комплекс “лекарство + рецептор” в организме образуются аутоантитела класса IgG против рецепторов собственных клеток (см. рис. 4). Такие антитела связываются с соответствующим рецептором и изменяют функцию клеток (усиливают или угнетают).

По этому типу реакции возможна блокада любых рецепторов с их последующим интернированием внутрь клетки, или сбрасыванием (“кэппинг”) с

ее поверхности, что в итоге ведет к гипорецепторности. Возможно также прямое разрушение рецепторов антителами, так как они могут проявлять ферментативную, протеолитическую (абзимную) активность [5].

Типичным примером таких реакций служит аутоиммунный диффузный токсический зоб. В патогенезе данного заболевания ведущую роль играет длительно действующий тиреостимулятор - антитело к рецептору тиреотропного гормона на клетках щитовидной железы, что ведет к тиротоксикозу. Появление таких антител связывают с различными причинами, в том числе с действием гаптенов и вирусов [10].

Антителозависимые гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные реакции

На гранулоцитах и тромбоцитах имеются различные типы Fc-рецепторов (I-III типов) Их. FcγRI связывают IgG-антитела. При взаимодействии таких антител с аллергеном-лекарством клетки повреждаются, гранулоциты могут разрушаться, из них выделяются медиаторы и ферменты, находящиеся в гранулах. На этом явлении основаны реакции повреждения гранулоцитов, реакции выброса ионов калия и др. [16, 19].

Аналогично из тромбоцитов при взаимодействии связанных с ними антител и аллергена выделяется ряд медиаторов, а тромбоциты агрегируются [19]. В результате аллерген-антителозависимого повреждения нейтрофилов и тромбоцитов, выделенные медиаторы и ферменты усиливают адгезию эндотелия и запускают воспалительный процесс. Хотя эти реакции давно описаны [16] как лабораторные феномены при лекарственной, пищевой и бытовой аллергии, они не были введены в классификацию как один из нередких типов немедленных, антителозависимых реакций.

Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ) - Т-клеточные реакции

Главную роль в развитии этой формы иммунопатологии играют Тх I типа, несущие специфические рецепторы к гаптену. Выделены Т-клеточные клоны, сенсibilизированные к определенным эпитопам таких небольших молекул, как лидокаин [41], которые могут запускать аллергические реакции замедленного типа. Т-лимфоциты при взаимодействии с гаптеном превращаются в Т-лимфоциты, которые выделяют цитокины: ФНОβ (лимфотоксин), по-

вреждающий клетки, хемотаксический фактор, γ -интерферон, фактор, угнетающий миграцию лейкоцитов. Эти цитокины привлекают и активируют макрофаги и гранулоциты, формируют клеточный инфильтрат, создают очаг воспаления. Выделение цитокинов может привести также к пролиферации и дифференцировке Т-киллеров, которые разрушают клетки тканей, связавшие гаптен, с последующим развитием аутоиммунного процесса. Все события от взаимодействия Т-клеток с антигеном до образования клеточного инфильтрата и гранулемы протекают за 24-72 часа [10, 16, 19].

Реакции замедленного типа наблюдаются при аллергических контактных дерматитах, в процессе формирования мононуклеарных инфильтратов, индуцированных лекарствами в различных органах и тканях, особенно в случаях затяжного и хронического течения процесса. Сенсибилизация Т-лимфоцитов, тестируемая по выделению цитокинов, бласттрансформации лимфоцитов наблюдаются при целом ряде клинических форм лекарственной аллергии [20, 38, 39].

Следует иметь в виду, что специфические клоны Т-лимфоцитов имеются при всех, в том числе анафилактическом типе реакции. Иначе не было бы синтеза ни IgE, ни IgG антител, когда клоны, несущие Т-клеточные рецепторы, являются Тх 2 типа, а при замедленных реакциях - Тх 1 типа.

Большинство клинических проявлений лекарственной аллергии сопровождается наличием *смешанных реакций* различных типов. Так, шок, крапивница, бронхоспазм могут сопровождаться как реакциями I, так и III типа; в патогенезе гематологических нарушений участвуют цитотоксические и иммунокомплексные механизмы.

Аутоиммунные (аутоаллергические по [1]) реакции возникают как следствие лекарственной аллергии в связи с вовлечением в процесс собственных макромолекул организма, образующих иммуногенные конъюгаты с гаптенами. Это видно на примере развития аутоиммунных цитопений. На 1-м этапе (см. рис. 4) лекарство-гаптен сорбируется на клетках крови (эритроцитах, лейкоцитах или тромбоцитах). Комплекс гаптен-носитель на поверхности клеток индуцирует иммунный ответ, активируя взаимодействие Тх 2 и макрофагов (моноцитов), а также В-лимфоцитов в лимфоузлах. Образуются антитела класса IgG (или IgM).

На 2-м этапе эти антитела взаимодействуют с гаптенем на поверхности клеток. Образовавшийся

комплекс гаптен-IgG активирует комплемент крови, что приводит к лизису клетки. Лизис может осуществляться К-клетками – лейкоцитами, связавшимися с Fc-фрагментом антител, образующих комплекс с гаптенем на поверхности клетки-мишени. На этом этапе – аутоиммунная реакция лизиса клеток гаптен-зависима и отмена лекарства ведет к улучшению состояния.

На 3-м этапе клеточный детрит (мембраны, нуклеопротеиды и др.) самостоятельно, а еще более вероятно, в виде комплекса с тем же гаптенем, вызывает образование аутоантител против собственных клеточных структур. Эти антитела связываются с мембранами обычных клеток, активируют комплемент и лизируют их. Если клетка ядродержащая, то после этого образуются антитела к нуклеопротеиду и ДНК. Многие лекарства могут индуцировать СКВ-подобные синдромы с наличием антиядерных антител (новокаиномид, апрессин и др.), однако, в отличие от СКВ, после отмены препарата и назначения лечения, процесс полностью прекращается, что доказывает необходимость гаптена-лекарства для его поддержания.

Аутоиммунные реакции первично, как указывалось выше, могут запускать апоптоз клеток-мишени, вызванный препаратом, особенно на фоне инфекции или другого патологического процесса.

Следовательно, в развитии аутоиммунных реакций, индуцируемых лекарствами, можно выделить следующие механизмы:

- развитие иммунной реакции на гаптен, комплексированный с носителем – молекулой клеточной мембраны;
- лизис клетки комплементом и/или лейкоцитами (К-клетки) при связывании с Fc-фрагментами антител;
- развитие иммунной реакции на эпитопы собственной молекулы, модифицированные гаптенем;
- апоптоз клетки-мишени, вызванный препаратом, особенно на фоне вирусной инфекции и развитие реакций на органоспецифические антигены.

6. Псевдоаллергия на лекарства и медикаменты

В отличие от истинных аллергических реакций при псевдоаллергических - *отсутствуют антитела и иммунные Т-лимфоциты*. Эти реакции неспецифические и индуцируются различными агентами у предрасположенных больных, обычно длительно лечившихся различными препаратами [14-16, 28, 29, 31]. Имеется большая группа лекарств

различного происхождения и назначения, которые обладают свойствами вызывать такие реакции даже при первичном введении в организм: рентгеноконтрастные вещества, местные анестетики, опиаты, миорелаксанты, аспирин и многие другие. По данным Л.В. Лусс [14], реакции на пенициллин в 20% случаев были псевдоаллергическими.

Псевдоаллергические реакции (ПАР) на лекарства чаще встречаются у женщин от 40 до 80 лет, особенно с сопутствующими хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, почек и нейроэндокринной системы. Клинические симптомы ПАР разнообразны и соответствуют клинике истинных аллергических реакций. Наиболее тяжелыми являются анафилактический шок, токсикодермии, часто встречаются сыпи, дерматиты, вегетососудистые реакции.

Развитию ПАР способствуют:

- хронические рецидивирующие заболевания (гепатобилиарной системы, кишечника, нейроэндокринной системы, хронические инфекции и др.);
- полипрагмазия и повторные курсы лекарств;
- дисметаболический статус больного, дестабилизация клеточных мембран;
- частые внутривенные введения лекарств, дестабилизирующих систему комплемента;
- частое применение препаратов – индукторов ПАР (рентгеноконтрастные вещества, местные анестетики и др.).

Механизмы псевдоаллергии на лекарства разнообразны и напоминают соответствующие типы истинных аллергических реакций.

Прямая дегрануляция базофилов под влиянием лекарств – аналог аллергических реакций I типа. Сильные дегрануляторы – кальциевые ионофоры, вещество 48/80, вещество Р и другие медиаторы, выделение которых могут вызывать препараты. Среди лекарств такую дегрануляцию вызывают морфин, местные анестетики и другие лекарства. У больных, особенно у женщин с низким уровнем или отсутствием IgG, существует предрасположенность к ПАР на миорелаксанты и некоторые препараты, вводимые внутривенно.

Цитотоксическое действие естественных киллеров (ЕК) близко по механизму аллергическим реакциям II типа. ЕК могут активироваться под влиянием вирусов, интерферона, лекарств, цитокинов и других агентов.

Прямое цитотоксическое действие препаратов на клетки может наблюдаться при передозировках

лекарств, а также при генетических дефектах клеточных мембран, например, глюкозы-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. Эти механизмы не относятся к псевдоаллергическим.

Активация альтернативного пути комплемента – аналог реакций III типа, иммунокомплексных. Этот тип реакции нередко наблюдается у больных на внутривенное введение декстранов, плазмозаменителей и других лекарств, особенно у тех из них, которым делали многократные внутривенные инфузии. Иногда при таких вливаниях реакции типа анафилактического шока и крапивниц возникают на явно неаллергенные растворы глюкозы, хлорида натрия, особенно если они содержат микроагрегаты молекул, что вызывает активацию комплемента и появление C5a и C3a анафилотоксинов. Эти реакции сопровождаются лихорадкой (из-за выброса интерлейкина-1 из лейкоцитов и эндотелия) и сыпями, в клинике их обозначают как “пирогенные”.

Активация кининов в связи с изменением активности ангиотензин-превращающего фермента приводит к отекам и крапивницам. Такая ситуация встречается при гемодиализе у больных с почечной недостаточностью. Антигипертензивные средства, в частности каптоприл, блокируют ангиотензин-конвертазу в результате чего снижается деградация кининов, что ведет к ангионевротическим отекам.

Блокировка или стимуляция клеточных рецепторов лекарствами как общий механизм может приводить к синдромам псевдоаллергии. Бета-адреноблокаторы, а так же аспирин и НПВП, ингибирующие циклооксигеназу и усиливающие синтез лейкотриенов, индуцируют приступы астмы у чувствительных людей.

Сульфиты вызывают отеки, крапивницы, бронхоспазм через ирритантные рецепторы, нервные и вагусные рефлексы [16, 19].

Существуют псевдоаллергические реакции, подобные *гиперчувствительности замедленного типа*. Секреция Т- и В-лимфоцитами цитокинов и интерлейкинов индуцируется многими агентами, особенно бактериальными полисахаридами, растительными и животными лектинами. Мощными активаторами лимфоцитов являются митогены – фитогемагглютинин, конконавалин А, митоген лаконоса и другие. Попадая с пищей и в дыхательные пути на производстве белковых препаратов (соя, касторовое масло и др.), лектины активируют лейкоциты и вызывают выделение медиаторов воспаления, запуская замедленные реакции. Лекарственные препа-

раты, особенно обладающие иммуотропизмом, связывающиеся с клеточными рецепторами, могут непосредственно активировать макрофаги и лимфоциты. Некоторые из них возможно могут действовать как суперантигены, активируя Т-лимфоциты после связывания с вариабельной β-цепью Т-клеточного рецептора. Такая активация приводит к развитию реакций подобных ПЧЗТ [19].

Таким образом, основным механизмом индукции лекарствами аллергии является иммуномодулирующий эффект на реактивность организма, который в итоге приводит к аллергическому или псевдоаллергическому воспалению (рис. 5).

Заключение

Возникновение лекарственной аллергии – многофакторный процесс, зависящий от генной предрасположенности, реализуемой на уровне HLA-антигенов и рецепторов клеток системы иммунитета, в котором гаптены-лекарства выступают в роли иммуномодуляторов, изменяющих естественный ход их им-

мунной элиминации. Модификация экспрессии клеточных рецепторов, продукции цитокинов, ключевых ферментов – одна из основных причин возникновения аллергии к гаптенам. Другой причиной может служить усиление или угнетение апоптоза клонов и субпопуляций клеток, определяющих запуск аллергической реакции на данный гаптен. Предупреждение апоптоза, стимулированного гаптенем клона при участии этого же гаптена, является непосредственным механизмом развития аллергической реакции.

Наряду с известными типами аллергических реакций выделены гранулоцитопосредованные и тромбоцитопосредованные антителозависимые реакции, развивающиеся при взаимодействии гаптена-лекарства с антителами, связанными этими клетками через Fc-рецепторы.

Широкий спектр механизмов псевдоаллергии на лекарства реализуется через те же клетки и гуморальные системы, что и антителопосредованные. Сочетания аллергических реакций и ПАР определяет разнообразие клинических проявлений ЛА.

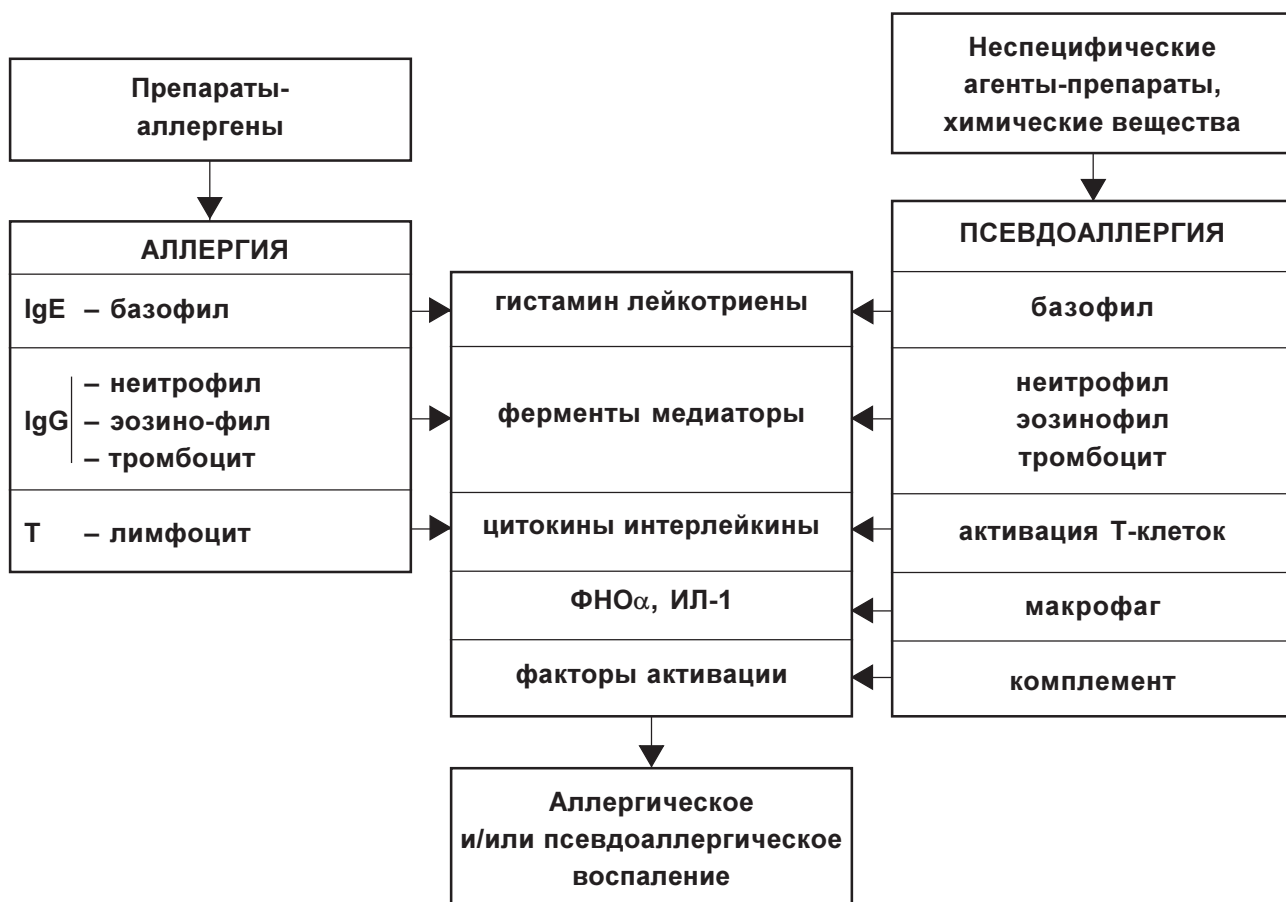


РИС. 5. Механизмы формирования аллергического и/или псевдоаллергического воспаления при ЛА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адо А.Д. Общая аллергология. – М.: - Медицина, 1978, - 478 с.
2. Балаболкин И. И., Джураев М. Н., Павловская Л. В. и др. Лекарственная аллергия у детей. – Душанбе; 1993 - 160 с.
3. Башир Конакри, Доценко Э.А., Новиков Д.К. Применение индуцированного теста восстановления нитросинего тетразолия для диагностики грибковой бронхиальной астмы. //Клин. лаб. диагностика, - 1992, - №11 – с.35-37.
4. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз). //Росс. онкол. журнал, - 1996, -№1,- с. 58-61.
5. Генералов И.И. Абзимная активность иммуноглобулинов. – Витебск – 2000.
6. Гейн С.В. Анализ иммуномодулирующих эффектов адренергических соединений в системах *in vivo* и *in vitro*. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Пермь, 1999, - 21 с.
7. Горячкина Л. А., Барышникова Г.А., Тихомирова С.В. и др. Лекарственная аллергия и перекрестные аллергенные свойства препаратов, справочник. - М.: 1998 - 74 с.
8. Гущин И.С. Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль – М.: – 1998 – 251 с.
9. Гущин И.С. Индукция и регуляция синтеза IgE //Сб. трудов. Современ. проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. – М.: – 1998 – с. 81-103.
10. Клиническая аллергология и иммунология. Под ред. Йегера Л., Т.1-3., 1990.
11. Клиническая иммунология и аллергология. Под ред. Лагора-младшего и др. - Практика, 2000, - 680 с.
12. Латышева Т.В., Прокопенко В.Д., Ильина Н.И., Полуэктов С.Н. Полипрагмазия как основная причина острых лекарственных осложнений. //4 Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”. Тез. докл. – М., - 1997. - с.71.
13. Лопатин А. С. О проблеме побочного действия лекарств //Тер. архив – 1992 – 10, с.6-8.
14. Лусс Л. Аллергия и псевдоаллергия в клинике. //Врач. - 1997. - №6. - с.7-9.
15. Лусс Л.В. Псевдоаллергия в клинике. В кн.: Аллергия и иммунопатология. Под ред. Т.В. Порядина, - М., 1999, - с. 152-166.
16. Новиков Д.К. Клиническая аллергология. Мн.: - 1991, - 507 с.
17. Новиков Д.К., Деркач Ю.Н., Новиков П.Д. Иммуотропные лекарства. //В мире лекарств, - 1999, 2(4), с.48-57.
18. Новиков Д.К., Новикова В.И., Деркач Ю.Н., Новиков П.Д. Основы иммунокоррекции. - Витебск, 1998, - 96 с.
19. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новикова В.И. Аллергические реакции на лекарства. Витебск, 1998, - 203 с.
20. Новикова В.И., Новиков Д.К. Применение реакции подавления миграции лейкоцитов для изучения лекарственной аллергии. //Сов. медицина - 1975, - 8 - с.31 - 35.
21. Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Макарьков А.И. Апоптоз лимфоцитов – один из механизмов специфической иммунотерапии atopических заболеваний. //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1998. - 125, - №4. - с.434-436.
22. Пухлик Б. М. Лекарственная аллергия – Киев. - Здоровье, - 1989, - с. 96
23. Реакции немедленного типа при анестезии. Под ред. Дж. Уоткинса, С. Дж. Леви – М.: – Медицина – 1991, - 148 с.
24. Скепьян Н.А. Аллергические болезни. - Мн.: 2000 - 286 с.
25. Терещенко С.Н., Бармотин Г.В., Соколовская А.А., Ликов В.Ф., Барышников А.В., Караулов А.В. Апоптоз и иммунный статус больных острым инфарктом миокарда с сердечной недостаточностью. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. - Москва, - т. 1,- 2000,- с. 179-190.
26. Ферсмольд Х. Основные положения неонатологии. - Берлин – 1997. – 230 с.
27. Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В. Патогенетический принцип оценки иммунной системы человека: современное состояние проблемы //В сб.: Современ. пробл. аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии, - М., 1997 – с. 74-80.
28. Gueant J.L., Aimone Gastin I., Namour F. et al. Diagnosis and pathogenesis of the anaphylactic and anaphylactoid reactions to anaesthetics //Clin. Exp. Allergy – 1998 Sep – 28 Suppl 4 – p. 65-70.
29. Hash R.B. Intravascular radiographic contrast media: issues for family physicians //J. Am. Board. Fam. Pract. – 1999 Jan – Feb – 12 (1) – p. 32-42.
30. Kamada M.M., Twarog F., Leung D.Y.M. Multiple antibiotic sensitivity in a pediatric population. // Allegry Proc 1991. – 12. – p. 347-351.
31. Kowalski M.L., Wozczek G., Bienkiewicz B. et al. Association of pyrazolone drug hypersensitivity with HLA-DQ and DR antigens //Clin. Exp. Allergy – 1998 Sep – 28 (9) 1153 – p. 1158.

32. Middleton E., Reed C.E., Ellis E.F., et al eds. Allergy: principles and practice. St. Louis: CV Mosby, 1993; 1726.
33. Mudde G.C., Reischl Ilona G., Corvaia Nathalie, Hren Andrea, Poellabauer E.-M. Antigen presentation in allergic sensitization. //Immunol. and Cell Biol. 1996. - 74, - №2. – p. 167-173.
34. Ventura M.T., Bruno L.M., Iacobelli A., Tursi A. Eosinophils in allergic diseases: Immunopharmacological regulation. //Immunopharmacol. and Immunotoxicol. 1997. - 19, - №4. – p. 405-423.
35. Patterson R., DeSwarte R.D., Greenberger P.A., et al. Drug allergy and protocols for management of drug allergies. //Allergy Proc 1994; 15; p. 239-241.
36. Patterson R., Grammer L.C., Greenberger P.A. Allergic diseases. Diagnosis and management. Lippincott – Raven – 1997, 634 c.
37. Sachs B., Ronnau A.C., Gleichmann E. Stellenwert des Lymphozyten-transformations tests (LTT) in der allergologischen Diagnostik. //DMW: Dtsch. med. Wochenschr. 1997. - 122, - №30. – p. 949-950.
38. Schreiber J., Zissel G., Greinert U. et al. Lymphocyte transformation test for the evaluation of adverse effects of antituberculous drugs //Eur.J.Med.Res. – 1999 Feb 25 – 4 (2) – 67-71.
39. Shepherd G.M. Allergy to b-lactam antibiotics. //Immunol Allergy Clin North Am 1991; 11; p. 611-614.
40. Toogood J.H. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. //J. Allergy Clin. Immunol. 1988. – 81. – p. 1-3.
41. Zanni M.P., von-Greyerz S., Hari Y. et al. Recognition of local anesthetics by alphabeta+ T cells //J. Invest. Dermatol. – 1999 Feb – 112 (2) – p. 197-204.