

ОТ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ К ПАТОГЕНЕЗУ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Резюме. В современной медицине огромный интерес вызывает анализ природы аллергических заболеваний с позиций целостного организма. В настоящей статье приводятся суммарный подход к оценке патогенеза аллергического заболевания, который дает возможность понять ряд ситуаций, которые можно наблюдать в области практической аллергологии. Известно, что сенсибилизация организма может проявляться к различного рода факторам (аллергенам), как достаточно экзотическим по своим свойствам, так и не обладающим никакими специфическими характеристиками, то есть симптомы аллергического состояния могут проявиться и вне зависимости от вида аллергена. Любое аллергическое состояние нужно рассматривать через призму реакции всего организма, уровень которой является отражением его реактивности. Вот почему симптомы аллергии необходимо рассматривать как дополнительные защитные механизмы, которые включаются в регуляцию гомеостаза при определенной, часто не проявляющейся клинически несостоятельности дренажно-детоксикационных функций организма.

Ключевые слова: лекарственная аллергия, иммунная система, генетический полиморфизм.

Некоторые болезни связаны с высоким риском лекарственной аллергии, и этот риск может сильно варьировать в зависимости от вида заболевания. Например, у каждого третьего больного с клинической картиной кистозного фиброза наблюдаются неблагоприятные реакции на антибиотики [1], а риск побочных реакции на сульфаметоксазол в 10 раз выше у пациентов с ВИЧ, чем в общей популяции, причем она более вероятно проявляется в стадии неконтролируемой репликации вируса ВИЧ [2]. Риск развития тяжелых кожных синдромов Стивенса-Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) как вариант побочных реакции на лекарственные вещества оказался более высоким у лиц с ВИЧ, раком, посттрансплантационной болезнью или системной красной волчанкой, по сравнению с общей популяцией [3]. Интересно отметить, что все эти заболевания в той или иной степени сопровождаются изменениями в иммунной системе. Но в то же время, пока еще остается неясным в какой степени этот увеличенный риск зависит от факторов связанных с заболеваниями или от более высокой экспозиции лекарств.

Как известно, в основе развития аллергии, в том числе на лекарственные средства (ЛС), лежат иммунологические механизмы [4]. Поэтому от исходного состояния иммунной системы организма во многом зависит вероятность возникновения и развития аллергии. Если в основе аллергических реакций лежат иммунологические механизмы, то в условиях иммунодефицита будет ли развиваться иммуно-воспалительный ответ и в какой степени?

Известно, что по мере прогрессирования болезни у ВИЧ инфицированных больных увеличивается иммуноглобулин Е и снижается число CD4+ Т-клеток. При этом нарушается соотношения интерферон-гамма-продуцирующих (Th1 type) клонов CD4+ Т-клеток и IL-4- продуцирующих (Th2 type) клонов CD4+ Т-клеток. Действительно, иммунохимические и иммунофлюоресцентные исследования образцов биопсии кожи ВИЧ инфицированных больных с кожными реакциями показали инфильтрацию активированными CD8 лимфоцитами и эпидермальной продукцией цитокинов [5]. Число кожных аллергических реакций при ВИЧ увеличивается по сравнению с остальной популяцией, до резкого ухудшения состояния иммунной системы и снижения числа CD4+ Т-клеток. Так, у ВИЧ инфицированных больных наблюдается риск развития аллергии как в виде кожной сыпи и температуры, так и тяжелых кожных синдромов Стивенса-Джонса (SJS) и токсического эпидермального некролиза (TEN) в 6%-10% случаев [6]. При этом, риск развития значительно выше у тех больных, у кого количество CD4+ клеток выше уровня 400 кл/мм³ и 250 кл/мм³ соответственно для мужчин и женщин. Например, количество CD4+ Т-клеток оказалось рискован фактором для гиперчувствительности на невирапин, поскольку у таких больных средняя величина этого показателя была выше (294 против 174 кл/мл³).

Такая цикличность и различия в гиперчувствительности на лекарства иммунологической природы могут быть по различным причинам.

Согласно существующей гипотезе в механизмах развития аллергии на лекарственные препараты имеет место гаптен зависимые и независимые пути презентации лекарств *in vivo* [7]. Согласно первому пути лекарства становятся иммуногенными через метаболизм до реактивных метаболитов, которые могут связываться ковалентно или гаптенно с белками. Затем они представляются через молекулы человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) к Т-клеткам. Другим – гаптен независимым путем считается, путь, когда лекарство может себя прямо активировать к Т-клеткам через взаимодействие с МНС-пептидом или Т-клеточным рецептором. Затем стимулированные Т-клетки инфильтрируют в кожу. CD4 Т-клетки секретируют цитокины такие как: интерлейкин (IL-5), гранзим и эотаксин, которые вовлекают эозинофилы в рост и дифференциацию. Стимулированные Т-клетки могут также убивать аутологичные клетки мишени через перфориновый путь, при этом CD8+ Т-клетки также могут быть вовлечены в аллергический процесс.

Исследования по антигенности антибиотиков продемонстрировали потенциальную релевантность обеих категорий по аллергии на лекарства: гаптен и р-і модели. Например, у пациентов с аллергической реакцией на пиперациллин, это лекарство действует как гаптен, с формированием иммуногенного конъюгата пиперациллин – альбумин, который стимулирует реагирующие на лекарство Т-клетки [8]. При сульфаметоксазоловой аллергии, как гаптен, так и р-і гипотезы потенциально важны. У пациентов с такой аллергией, пролиферация лимфоцитов может быть индуцирована метаболитами нитрозо-сульфаметоксазола, который ковалентно связываются с не-HLA белками (гаптен) и/или первичным лекарством либо метаболитами связанных непосредственно и обратимо с HLA [9].

Выявлено также, что сульфаметоксазол может взаимодействовать непосредственно со вторым дополнительно определенным регионом V β 20-1 TCR, посредством которого изменяется связывающая способность TCR к пептид - МНС комплексу [10].

При исследовании флюк록сациллин – индуцированного повреждения печени, одни выявили презентацию этого препарата через гаптенный механизм с многочисленными HLA типами, но также с наличием презентации через не протеосома-зависимый и лабильный способ, ограниченный HLA-B*57:01, результирующийся непосредственной активизацией CD81

Т-клеток и предполагающий включение р-і механизма, заканчивающийся повреждением печени [11]. Вместе с тем, другие обнаружили, что активизация CD81 Т-клеток была ограничена HLA-B*57:01 и тесно связана с HLA-B*58:01, и что активизация была зависима и коррелировала со связью флюклоксациллина с альбумином [12].

При исследовании побочных реакций на невидрапин, ассоциации HLA класс I были обнаружены в отношении серьезных кожных проявлений во множестве популяций, но HLA класс II был связан с печеночными проявлениями преимущественно в европейской расе, что позволяет предполагать о различных механизмах презентации при проявлении разнообразных иммунологически опосредованных неблагоприятных реакций.

Известно, что вирусные инфекции являются существенными рисковыми факторами для развития реакции гиперчувствительности. Эти реакции могут проявляться в виде любого типа гиперчувствительности, в основе которого лежит стимулирование Т-клеток вирусами (ВИЧ, герпес, Epstein-Barr, цитомегаловирус). Иммунные ответы на вирусы могут предрасполагать к HLA связанной аллергии на лекарства, которая может возникнуть в результате перекрестной реактивности пептид-специфических Т-клеток памяти, несущих $\alpha\beta$ Т-клеточных рецепторов, распознающих пептиды.

Однако, некоторые данные позволяют предполагать, что вирусы могут играть также и самостоятельную роль в развитии лекарственной аллергии, неограниченной HLA. Вероятно, это связано с реактивацией остановленных вирусов вследствие лекарство-индуцированной Т-клеточной активизации, которые, впоследствии, способствуют развитию тех же симптомов как при синдроме гиперчувствительности на лекарства – сыпи с эозинофилией и признаками системного поражения. Поэтому Epstein-Barr вирусную (EBV) инфекцию считают прототипным кофактором экзантемы, связанной с приемом аминопенициллинов. Так, ряд авторов [13] обнаружили доказательства реактивации EBV или человеческих герпес вирусов 6 или 7 у 76% пациентов с DRESS, поскольку из их крови, печени, кожи и легких было изолировано увеличенное количество CD81 Т-клеток, имеющих 3 области последовательности в b-цепи TCR, гомологичных EBV-специфическим TCR на CD8. На этом основании было предположено, что лекарства стимулировали реактивацию остановленных вирусов, что вызвало управляемую вирусами селекцию CD81 Т-клеток, кото-

рое и привело к повреждению органов. Однако, это могло быть и проявлением перекрестно-реактивного ответа памяти Т-клеток в отсутствие реактивации, которое также достаточно, чтобы вызвать повреждение органов.

Генетические исследования относительно гиперчувствительности к лекарствам сфокусировались, в основном, на HLA аллели MHC, расположенного в области короткого плеча хромосомы 6, поскольку эта область генома считается чрезвычайно полиморфной и связана с развитием как аутоиммунных, так и инфекционных заболеваний. В настоящее время известны, по крайней мере, 24 ADR, связанных с различными аллелями HLA. При этом, естественно, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) генов HLA системы и определяют основное многообразие индивидуальных различий в этом процессе.

Иммуногенетические факторы были идентифицированы как показатели риска для развития реакций гиперчувствительности на представителей многих классов лекарств, например, таких как: абакавир и невирапин [14] карбамазепин [15] и аллопуринол [16] и др.

Так, в последнее время становится хорошо известным факт о гиперчувствительности к абакавиру тесно связанный с аллелью HLA-B*5701 первого класса большого комплекса гистосовместимости [17] с вовлечением Т-клеток. В связи с тем, что абакавир без генотипирования (как препарат первой линии антиретровирусной терапии) считается в настоящее время самым дешевым и наиболее экономически выгодным вариантом лечения ВИЧ, тестирование HLA-B*5701 становится известным и экономически выгодным фармакогенетическим маркером для выявления абакавир-вызванной гиперчувствительности. Поэтому частота выявления HLA-B*5701, уровень смертности от абакавир-вызванной гиперчувствительности и издержки генотипирования считаются основными показателями, влияющими на экономическую эффективность.

Клиническая полезность генотипирования HLA-B*5701 была подтверждена на большом, рандомизированном, двойном-слепом, международном, мультиэтническом проспективном исследовании. При этом ВИЧ инфицированные пациенты с положительным HLA-B*5701 генотипом были исключены от приема абакавира (проспективная скринируемая группа), а ВИЧ инфицированные пациенты без HLA-B*5701 генотипирования получали абакавир (контрольная группа). Проспективное HLA-B*5701 скринирование, устранило иммунологически

подтвержденную гиперчувствительность с отрицательной прогностической величиной 100% и значительно уменьшила показатель клинически подозрительной гиперчувствительности от 7,8% до 3,4% [18]. Позднее, некоторые авторы демонстрировали сильную ассоциацию между абакавиром и гаплотипом, включающим HLA-B*5701, HLA-DR7 и HLA-DQ3 генотипы [14].

В отношении невирапина идентифицированы HLA-DRB1*01:01 [19], HLA-C*04 [20], HLA-C*08 и HLA-B*3505 [20, 21] как рискованные аллели. А дополнительные аллели HLA (HLA-cw8/HLA-B14), оказались связанными с невирапиновой гепатотоксичностью у ВИЧ инфицированных пациентов [21]. С другой стороны, ABCB1 (MDR1) 3435C > T SNP вызывал уменьшение риска невирапин-связанной гепатотоксичности у мультиэтнических Южноафриканских и Американских индивидуумов [22]. Носительство аллели класса II HLA-DRB1*0101 связано с невирапин – ассоциированной гепатотоксичностью и гиперчувствительностью (но не с изолированной сыпью) у ВИЧ инфицированных Западных Австралийцев, особенно у тех, у кого число CD4 клеток меньше 25% [23]. Аналогичная ассоциация с кожной гиперчувствительностью была также сообщена для невирапина и эфавиренца у пациентов во Франции независимо от величин CD4 [19].

Карбамазепин – индуцированный SJS/TEN показал сильную ассоциацию с HLA-B*15:02 в некоторых Азиатских странах: Китай, Таиланд, Малайзия и Индия [24, 25], но не у европейцев [26] и японцев [27]. Для других видов серьезных кожных ADR, вызванных карбамазепином у китайцев [28] и для реакции на лекарство с эозинофилией и системным синдромом SJS/TEN у европейцев [29] и японцев [30], предрасполагающим фактором был HLA-A*31:01

Показано также, что у карбамазепин – гиперчувствительных пациентов выявляется активизация как HLA-A*31:01 рестриктированных, карбамазепин-специфических CD81 Т-клеток, так и HLA-DRB1*04:04 рестриктированных, карбамазепин – специфических CD41 Т-клеток, указывая, что кооперация между различными подмножествами Т-клеток в пределах расширенного генетического гаплотипа может играть существенную роль в клинических проявлениях [31].

Наряду с этим выявлено, что даже для ряда лекарств, действующих через сходные пути, клинические проявления аллергических реакций на лекарства могут варьировать. Например, абакавир, карбамазепин и аллопуринол про-

дуцируют свои эффекты через Т-лимфоциты, взаимодействующие с комбинацией лекарств и специфических молекул HLA. Тем не менее, карбамазепин и аллопуринол могут вызывать развитие SJS/TEN, тогда как абакавир вызывает уникальный клинический синдром, не включающий SJS/TEN. Кроме того, варибельность во времени начала вызванных лекарствами аллергических реакций между 2 днями и 3 неделями после инициации лекарства не могут быть объяснены только связью с МНС. Видимо есть и другие генетические факторы, в определенных условиях становящихся важными, которые могут определить способность к развитию этих реакции у лиц, обладающих HLA аллелями риска.

Некоторые работы показали, что полиморфизм генов регулирующих цитокинную продукцию может влиять на иммунный ответ. Интерлейкин-10 – противовоспалительный цитокин секретируемый различными клетками иммунной системы, включая Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки и моноциты. Этот цитокин имеет иммунорегуляторный эффект, такой как ингибирование провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 и TNF- α , также как и ко-стимуляторные молекулы на антигенпрезентирующие клетки. Единственный нуклеотидный полиморфизм в позициях -1082 (A/G), -819 (T/C), -592 (G/A) проксимальной промоторной области гена IL-10 может влиять на *in vitro* продукцию цитокина. Наличие A аллеля в позиции -1082 связано с низким уровнем продукции IL-10 и встречается независимо от полиморфизмов в других позициях. При ВИЧ инфекции AA выявлено у 62% аллергичных больных, тогда как GG и GA – у 69% больных без аллергии. Более того, оказалось, что полиморфизм интерлейкина-10 в позиции -1082 (A/G) имеет прямое отношение и к развитию аллергической реакции на эфавиренц [32].

Поскольку метаболизм большинства лекарств осуществляется через систему цитохрома P-450 – она считается одной из основных детерминант фармакологической эффективности и развития токсических и неблагоприятных реакций лекарств, естественно, имеющей существенные индивидуальные особенности.

Так известно, что невирапин метаболизируется, в основном, до 8-гидроксиневирапина с помощью CYP2B6 и в меньшей степени CYP3A4. CYP2B6 характеризуется большой межиндивидуальной варибельностью в экспрессии и активности в печени. При этом один из специфических вариантов экзона 4 (c.516G.T), коди-

рующий несинонимные аминокислотные расположения (p.G172H) (rs3745274) (CYP2B6*6/9), ассоциируется с потерей функции [33]. Исследования показали, что вариант Т-аллеля ассоциируется с более высокой плазменной концентрацией препарата, оно же оказалось связанным с невирапин-индуцированной кожной реакцией, которая была сильнее при комбинации генотипа c.516G.T с носителями HLA-Cw*04 аллели [34]. Выявление полиморфизмов CYP2B6 516G > T, 983T > C, 785A > G и 21563C > T SNPs связано с увеличением плазменной концентрации эфавиренца и развитием более серьезных поражений ЦНС у ВИЧ инфицированных, а также повышенная концентрация эфавиренца была связана с CYP2A6 -48T > G и с гомозиготностью GG для UGT2B7 735, SNP микросомального энзима уридин 5-дифосфо-глюкуронозилтрансфераза (UGT) [35].

Относительно фенитоина, клинические наблюдения среди Тайванских, Японских и Малазийских пациентов показали сильную ассоциацию с аллельным вариантом CYP2C9*3, который был связан с уменьшением активности CYP2C9 на 90% [36]. Поскольку фенитоин имеет узкий терапевтический индекс, более низкая активность аллельного варианта CYP2C9*3 приводит к уменьшению метаболического клиренса и повышению плазменной концентрации, которая соответствует клиническим наблюдениям дозозависимых отношений в риске кожных проявлений.

Это также предполагает, что относительный недостаток по одному пути метаболизма не обязательно предрасполагает для развития серьезных ADR, если в клиренс этого лекарства вовлечены многочисленные метаболические пути

Необходимо отметить, что основной проблемой исследований ассоциации SNP фенотипов считается недостаток репродуцибельности [37]. Это могло быть обусловлено сравнительно небольшим размером генотипируемого населения, недостатком статистической мощности анализа или смещением селекции. Кроме того, SNP ассоциация наблюдаемого эффекта обнаруживается только в пределах специфической этнической группы, но не в других. Также, некоторые зарегистрированные положительные ассоциации, вероятно, получены после многочисленных статистических сравнений, дающих место для потенциально случайных ассоциаций, вызванных изменениями. К тому же, обычно сообщаются только положительные результаты, означающее, что некоторые опубликованные

ассоциации не могут быть открыто опровергнуты другими авторами, не обнаружившими такого взаимоотношения. С другой стороны, ассоциация SNP-фенотипа не могла быть в обязательном порядке вызвана функциональным эффектом генного варианта, но, возможно, присутствием другого варианта в той же хромосоме в неравновесной связи, комбинация которого называется гаплотипом.

И наконец, большинство фармакогенетических исследований являются ретроспективными или перекрестными, поэтому было бы более информативным проведение больших прогрессивных исследований в мультиэтнической популяции, с одновременным генотипированием множества SNP, известных как релевантные в общей популяции [37, 38].

Вместе с тем выявлено, что использование SNP-генотипирования в отношении аллели HLA-B*5701 с целью избегания абакавир – связанной реакции гиперчувствительности является экономически выгодным диагностическим средством, для которого удалось довести отрицательную прогностическую величину до 100% в отношении всех этнических групп.

Принимая это во внимание стало ясно, что для первичного предотвращения аллергической реакции на лекарства необходимо разработать точные, быстрые, недорогие и легко интерпретируемые лабораторные тесты, которые будут удовлетворять следующим предварительным условиям:

- иметь, по крайней мере, приемлемый безопасный профиль;
- альтернативные лекарства должны отсутствовать или быть более дорогими, или иметь более низкую эффективность и/или худшие безопасные профили;
- аллергические реакции должны быть достаточно серьезными, чтобы гарантировать их предотвращение;
- частота предотвращаемых аллергических реакций должна быть сравнительно высокой;
- должен иметь такое высокое отрицательное предсказывающее значение и благоприятное положительное предсказывающее значение, чтобы количество выполняемых исследований, необходимых для предотвращения развития аллергической реакции, было реально исполнимым на практике.

Для проведения дальнейших исследований в области раскрытия механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, а также ее предотвращения, может быть крайне важным ряд следующих выявленных обстоятельств:

1) Различные органые системы затронуты этими ADR, причем наиболее значительно из них считается кожа и печень, а также мышцы (статины – индуцированная аутоиммунная миопатия и HLA-DRB1*11:01)[39] и нейтрофилы (клозапин – индуцированный агранулоцитоз и HLA-DQB1) [40]. Определяется ли видом HLA аллели, какая именно органная система должна быть затронута, остается еще неясным, но, вероятно, она может играть роль совместно с другими факторами, как например, с разнообразными генетическими вариантами, экспрессией органических рецепторов и клонотипов Т-клеток.

2) Ассоциации иногда проявляют значительные этнические вариации, отражающие основу распространения вовлеченных аллелей HLA. Наиболее впечатляющим примером этому можно считать ассоциацию HLA-B*15:02 с карбамазепин – индуцированным синдромом Stevens-Johnson (SJS) и токсическим эпидермальным некролизом (TEN) среди Китайских, Тайских и Малайских больных [41], но не у европейцев [42]. Общая распространенность HLA-B*15:02 колеблется от 4% до 15% в этих популяциях, но проявляется в менее, чем у 1% Японских и Корейских лиц и чрезвычайно редко у европейцев (<0.01%).

3) Одинаковые аллели HLA могут быть связаны с неблагоприятными реакциями к терапевтически и структурно не относящимся компонентам, но с эффектами в различных органах. Наилучший пример этому – ассоциация HLA-B*57:01 как с гиперчувствительностью на абакавир [43], так и с флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью [44].

4) Одинаковый тип повреждения органа может встречаться с той же аллелью HLA, даже с терапевтически и структурно не имеющими отношения компонентами. Например, HLA-DRB1*15:01 связан с повреждением печени как при назначении лумиракоксиба [45], так и коамоксиклава [46].

Существуют ли некоторые аллели HLA, которые предрасполагают к определенным формам повреждения органов, станет ясно после дальнейших исследований с другими лекарствами, но вероятно, это основывается на возможности, что определенные аллели HLA могут быть более высоко экспрессированы в конкретных органах. Соответственно этому, последние генном-основанные исследования показывают, что HLA-DRB1*15:01 также связан с алкоголь-индуцированным циррозом печени [47].

5) Хотя большинство ассоциации соответствуют интервалу времени необходимому для инду-

цирования иммунного ответа (и находят клиническое и гистологическое подтверждение), для некоторых форм поражения органов HLA ассоциация оказалась удивительной, и выяснилось, что общие правила иммуно-опосредованного повреждения, происходящего вскоре после начала приема лекарства, не обязательно являются корректными во всех случаях. Например, люмиракоксиб-индуцированное поражение печени обычно происходит после более чем 100 дней приема препарата 12, что не является обычным интервалом времени, связанным с печеночным повреждением, вызванным другими лекарствами (например, с ко-моксиклавом). Для клозапин – индуцированного агранулоцитоза, повторное назначение препарата не обязательно заканчивается более быстрым повторением реакции [48], что противоречит другим формам иммуно-опосредованного лекарственного повреждения, как например, при гиперчувствительности на абакавир [49].

6) Наконец, лекарства, наиболее близко связанные с кожными ADR, (например, пенициллины и сульфонамиды), вряд ли имеют ассоциацию с аллелями HLA. Возможно, они формируют множественные эпитопы и, следовательно, взаимодействуют с многочисленными HLA аллелями, но это не может быть достаточным объяснением образованию самой сильной ассоциации между флюклоксациллин-индуцированной гепатотоксичностью и HLA-B*57:01. Возможным объяснением результатов таких исследований может быть смешение фенотипов исследуемых лиц, плохая оценка причинности и неадекватные объемы выборки. Это доказывается одним из исследований, где было произведено тщательное фенотипирование требуемого количества пациентов с пенициллин-индуцированной IgE-опосредованной реакцией 1 типа, выявившей ассоциацию в пределах HLA-DRA региона [50].

Таким образом, принимая во внимание генетический полиморфизм как в системах метаболизма лекарственных средств в организме, так и в системах, обуславливающих иммунную реакцию на образующиеся продукты конъюгации гаптен-белок, очевидным становится необходимость более подробного изучения роли этих систем в возникновении нежелательных реакций на лекарственную терапию, в частности, в развитии аллергических осложнений. Выяснение этих вопросов имеет не только теоретическое значение в плане понимания механизмов возникновения и развития лекарственной аллергии, как особой формы аллергии, но приобретает особый интерес и в практическом плане.

Литература

1. *Pleasant RA, Walker TR, Samuelson WM.* Allergic reactions to parenteral betalactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1994; 106: 1124-1128.
2. *Pavlos R, Phillips EJ.* Individualization of antiretroviral therapy. *Pharmgenomics Pers Med.* 2012; 5: 1-17.
3. *Pichler WJ.* Drug Hypersensitivity. Karger, Basel; 2007.
4. *Adam J., Pichler WJ., Yerly D.* Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation \\\ *Br J Clin Pharmacol.* 2010; 71:5 / 701-707.
5. *Asensi V., Collazos J., Valle-Garay E.* Can antiretroviral therapy be tailored to each human immunodeficiency virus-infected individual? Role of pharmacogenomics \\\ *World J Virol.* 2015; 12, № 4 (3): 169-177.
6. *Wah Fung Tse, Weimin Yang, Wenlong Huang.* A narrative review of cost-effectiveness analysis of people living with HIV treated with HAART: from interventions to outcomes \\\ *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015; 7: 431-439.
7. *Новиков Д.К., Сергеев Ю.В., Новиков П.Д.* Лекарственная аллергия, М. 2001, 312 с.
8. *El-Ghaiesh S, Monshi MM, Whitaker P, et al.* Characterization of the antigen specificity of T-cell clones from piperacillin-hypersensitive patients with cystic fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 341: 597-610.
9. *Castrejon JL, Berry N, El-Ghaiesh S, et al.* Stimulation of human T cells with sulfonamides and sulfonamide metabolites. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 411-8.e4.
10. *Watkins S, Pichler WJ.* Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRVbeta20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One* 2013; 8: e76211.
11. *Wuillemin N, Adam J, Fontana S, et al.* HLA haplotype determines hapten or p-i T cell reactivity to flucloxacillin. *J Immunol* 2013; 190: 4956-64.
12. *Monshi MM, Faulkner L, Gibson A, et al.* Human leukocyte antigen (HLA)-B*57:01-restricted activation of drug-specific T cells provides the immunological basis for flucloxacillin-induced liver injury. *Hepatology* 2013; 57: 727-39.
13. *Picard D, Janela B, Descamps V, et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *SciTransl Med* 2010; 2: 46-62.
14. *Mallal S, Nolan D, Witt C, et al.* Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to

HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-732.

15. *McCormack M, Alfirovic A, Bourgeois S, et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134-1143.

16. *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.

17. *Cargnin S, Jommi C, Canonico PL, et al.* Diagnostic accuracy of HLA-B*57: 01 screening for the prediction of abacavir hypersensitivity and clinical utility of the test: a meta-analytic review. *Pharmacogenomics*. 2014; 15: 963-976.

18. *Pirmohamed M, Back DJ.* The pharmacogenomics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J*. 2001; 1: 243-253.

19. *Vitezica ZG, Milpied B, Lonjou C, et al.* HLA-DRB1*01 associated with cutaneous hypersensitivity induced by nevirapine and efavirenz. *AIDS* 2008; 22: 540-541.

20. *Yuan J, Guo S, Hall D, et al.* Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011; 25: 1271-1280.

21. *Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, et al.* HLA-B*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19: 139-146.

22. *Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, et al.* Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 783-786.

23. *Martin AM, Nolan D, James I, et al.* Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005; 19: 97-99.

24. *Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al.* Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010; 51: 926-30.

25. *Ding WY, Lee CK, Choon SE.* Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol* 2010; 49: 834-41.

26. *Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al.* A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 99-107.

27. *Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, et al.* HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 2010; 51: 297-300.

28. *Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, et al.* HLA-A* 31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014; 14: 281-288.

29. *McCormack M, Alfirovic A, Bourgeois S, et al.* HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011; 364: 1134-1143.

30. *Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al.* Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1034-1041.

31. *Lichtenfels M, Farrell J, Ogesse MO, et al.* HLA restriction of carbamazepine-specific T-Cell clones from an HLA-A*31:01-positive hypersensitive patient. *Chem Res Toxicol* 2014; 27: 175-177.

32. *Rodriguesa R. de Oliveira, Germano P. de Carvalho, Gomes E.A. de Arrudac et al.* Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J infect dis*. 2014; 18 (4): 445-448.

33. *Jinno H, Tanaka-Kagawa T, Ohno A et al.* Functional characterization of cytochrome P450 2B6 allelic variants. *Drug Metab Dispos* 2003; 31: 398-403.

34. *Yuan J, Guo S, Hall D et al.* Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* 2011; 25: 1271-1280.

35. *Sinxadi PZ, Leger PD, McIlleron HM, et al.* Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in HIV-infected adults and children in South Africa. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 146-156.

36. *Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al.* Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312: 525-34.

37. *Thornhill J., Fidler S., Frater J.* Advancing the HIV cure agenda: the next 5 years. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2015; 28 (1): 1-9.

38. *Di Santo R.* Inhibiting the HIV integration process: past, present, and the future. *J Med Chem*. 2014; 57: 539-566.

39. *Mammen AL, Gaudet D, Brisson D, et al.* Increased frequency of DRB1*11:01 in anti-hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 1233-1237.

40. *Goldstein JI, Jaruskog LF, Hilliard C, et al.* Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; 5: 47-57.

41. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. *ClinPharmacolTher* 2012; 92: 757-565.
42. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome.: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 265-268.
43. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLAB*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-579.
44. Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. HLAB*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nat Genet* 2009; 41: 816-819.
45. Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, et al. A genome wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42: 711-714.
46. Lucena MI, Molokhia M, Shen Y, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. *Gastroenterology* 2011; 141: 338-347.
47. Hebring SJ, Schrodi SJ, Ye Z, et al. A PheWAS approach in studying HLA-DRB1*1501. *Genes Immun* 2013; 14: 187-191.
48. Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis: current status of research and implications for drug development. *CNS Drugs* 1997; 7: 139-158.
49. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction: a review. *ClinTher* 2002; 24: 1502-1514.
50. Gueant JL, Romano A, Cornejo-Garcia JA, et al. HLA-DRA variants predict penicillin allergy in genome-wide fine mapping genotyping. *J Allergy ClinImmunol* 2015; 135: 253-259.

A.X. Аширметов
Tel.: +99890 977 61 50
E-mail: rrrh@mail.ru

И.Р. Мавлянов, А.Х. Аширметов, З.И. Мавлянов. Взгляд на лекарственную аллергию через призму патогенеза различных патологических состояний (Обзорная статья) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 9. – № 2. – С. 19-27.

FROM PATHOLOGICAL PROCESSES TO PATHOGENESIS OF MEDICALLY ALLERGY

I.R. Mavlyanov, A.H. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov

Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

Summary. In modern medicine huge interest causes the analysis of the nature of allergic diseases from positions of a complete organism. Are given total approach to an assessment of pathogenesis of an allergic disease which gives the chance to understand a number of situations which can be observed in the field of practical allergology in the present article. It is known that the sensitization of an organism can be shown to different factors (allergens) as rather exotic on the properties which aren't possessing any specific characteristics, that is symptoms of an allergic state can be shown and regardless of a type of allergen. Any allergic state needs to be considered through a prism of reaction of all organism which level is reflection of its reactivity. That is why symptoms of an allergy need to be considered as additional protective mechanisms which turn on in regulation of a homeostasis at certain, often not shown clinically insolvency drainage дезинтоксикационных functions of an organism.

Keywords: medicinal allergy, immune system, genetic polymorphism.

Authors

A.H. Ashirmetov

Tel.: +99890 977 61 50

E-mail: rrrh@mail.ru

I.R. Mavlyanov, A.H. Ashirmetov, Z.I. Mavlyanov. Look to the medicinal allergy through the prism of pathogenesis of various pathological states (review) // Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. – 2017. – T. 9. – № 2. – P. 19-27.