

# БІОМАРКЕРИ НЕГАЙНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ЛІКІВ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Реакції гіперчутливості до ліків (РГЛ) є важливою медичною проблемою через збільшення поширеності (10-20% госпіталізованих і 25% амбулаторних пацієнтів), складність і тяжкість реакцій, значні фінансові витрати для пацієнтів і системи охорони здоров'я. Діагноз підтверджується лише в незначній частині пацієнтів з підозрою на алергію. Основними наслідками діагнозу РГЛ є припинення лікування та перехід до засобів другої лінії, що може виявитися менш ефективним, більш токсичним або дорожчим через збільшення витрат і негативний вплив на якість і тривалість життя.

Негайні РГЛ (НРГЛ) виникають упродовж 1-6 годин після введення препарату. Клінічні симптоми є наслідком медикаментозної активації ефektorних клітин – опасистих клітин (далі – мастоцитів) і базофілів або ж активації запальних шляхів з вивільненням медіаторів. Симптоми коливаються від легких-помірних (кропив'янка, ангіоневротичний набряк) до загрозливих для життя (анафілаксія). Зазвичай НРГЛ спричиняють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), антибіотики, радіоконтрастні засоби, нервово-м'язові блокатори (НМБ) й анестетики.

За останні десятиліття з'явилися нові препарати для лікування онкологічних і автоімунних захворювань, зокрема хіміотерапевтичні засоби, моноклональні антитіла та біологічні препарати, котрі також можуть бути тригерами алергічних реакцій, посилюючи їх тяжкість. Це зумовлює потребу визначення точних біомаркерів для маркування пацієнтів, що вкрай важливо для подальшого лікування. Різноманітність лікарських засобів, які спричиняють НРГЛ, передбачає різну взаємодію з імунною системою, в якій головними ефektorними клітинами є мастоцити (рис.).

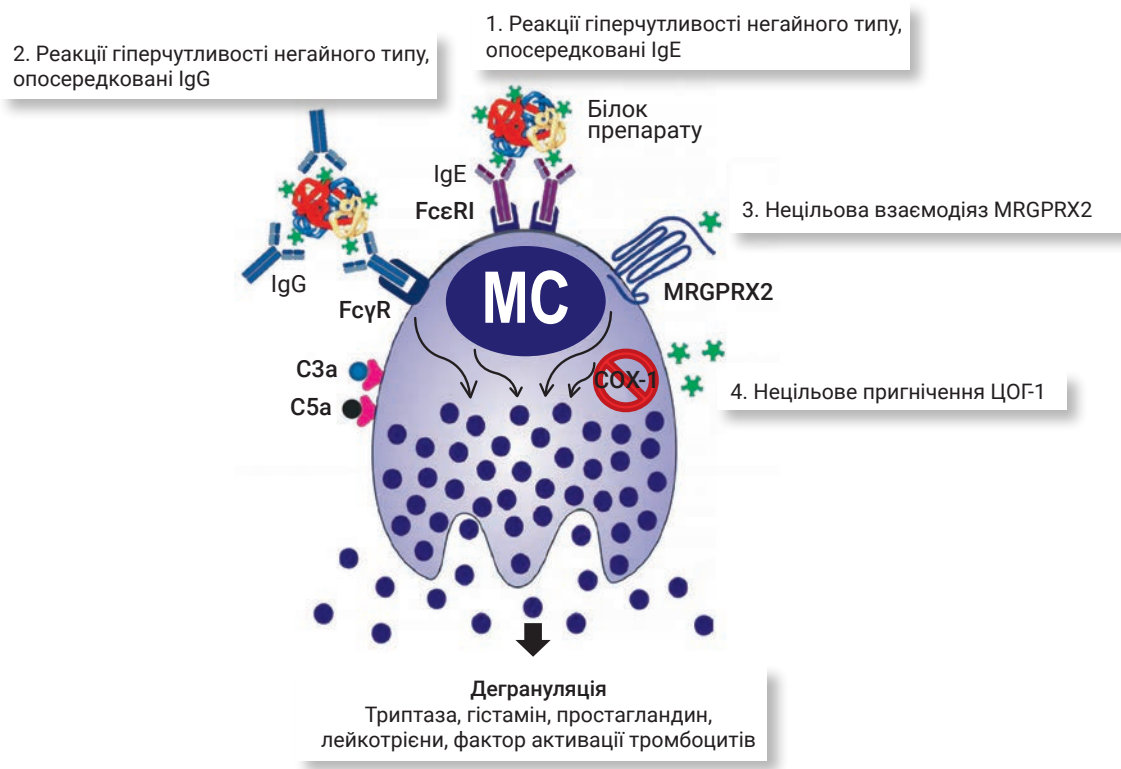


Рис. Мастоцити як основні ефektorні клітини в реакції гіперчутливості негайного типу

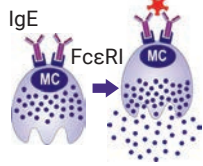
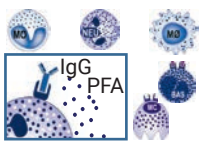


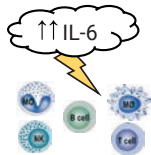

Примітки. 1 і 2 – імунні механізми, які потребують зв'язування препарату з молекулами-носіями з утворенням адуктів; 3 та 4 – неімунні механізми внаслідок прямої взаємодії препарату з рецепторами або ферментами.

Класично НРГЛ вважаються реакціями 1-го типу за класифікацією Хеллса та Кумбса, опосередковані IgE. Проте можливі інші механізми: імунні, не опосередковані IgE, а також неімунні внаслідок нецільової взаємодії з рецептором або ферментами ефекторних клітин. Отже, вкрай важливо ідентифікувати фенотип та ендотип на ранніх стадіях НРГЛ.

Характеристики фенотипу включають клінічні особливості та час між застосуванням препарату (вперше або повторно) й появою симптомів.

Ендотипи визначаються задіяними механізмами та молекулярними медіаторами, котрі виділяються з ефекторних клітин і використовуються як біомаркери. На сьогодні запропоновано такі ендотипові категорії: тип 1, опосередкований або не опосередкований IgE; вивільнення цитокінів; маст-споріднений, з'єднаний з G-білком рецептор X2 (MRGPRX2), пригнічення циклооксигенази-1 (ЦОГ-1). Серед біомаркерів найбільш значущими для діагностики є триптаза, фактор активації тромбоцитів (ФАТ) й інтерлейкін-6 (ІЛ-6) (табл. 1).

**ТАБЛИЦЯ 1. Механізми негайних реакцій гіперчутливості до ліків**

		Ефекторні клітини	Біомаркери фенотипу	Біомаркери ендотипу	Ефект дози
Реакції, опосередковані IgE		Мастоцити, базофіли		Триптаза, гістамін, метаболіти гістаміну, специфічний IgE, маркери активації базофілів, шкірні тести	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Із другої дози</li> <li>• Низька доза</li> </ul>
Реакції, опосередковані IgG		Мастоцити, базофіли, нейтрофіли, макрофаги, моноцити		ФАТ, ацетилгідроксилаза ФАТ, анафілатоксин C3a, C5a	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Із другої дози</li> <li>• Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях</li> </ul>
Реакції, опосередковані MRGPRX2		Мастоцити (кондиційні), базофіли		Триптаза, гістамін, поліморфізм MRGPRX2, шкірні тести	
Перехресна гіперчутливість з НПЗП		Мастоцити		Лейкотрієни C4, D4, E4; 9α, 11β-ПГ F2. Біомаркери РХЗН: ІЛ-5, інтерферон-γ, еозинофільний катіонний білок, ТФР-β <sub>1</sub> , ДПП-10; сурфактантний протеїн D, фолікулін	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Із першої дози</li> <li>• Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях</li> </ul>
Синдром вивільнення цитокінів		Моноцити, макрофаги, Т-, В- та NK-клітини	Лихоманка, озноб, біль, нудота, гіпотензія, зниження SaO <sub>2</sub> . При змішаних реакціях за участю мастоцитів і базофілів почервоніння, кропив'янка, колапс	ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, фактор некрозу пухлин-α (при змішаних реакціях: трипсин, гістамін)	Із першої дози
Ангіоневротичний набряк, індукований брадикініном		Пошкоджені тканини	Ангіоневротичний набряк	Сироватковий брадикінін, плазматична активність білка ДПП-4 й амінопептидази Р, сироватковий ендотеліальний селектин, ангіопоетин-2, 6-кето-ПГ F1α	Вища доза, ніж при IgE-залежних реакціях

Примітки. ФАТ – фактор активації тромбоцитів; MRGPRX2 – маст-споріднений, з'єднаний з G-білком рецептор X2; ПГ – простагландин; РХЗН – респіраторні хвороби, що загострюються під впливом НПЗП; ІЛ – інтерлейкін; ТФР-β<sub>1</sub> – трансформувальний фактор росту-β<sub>1</sub>; ДПП – дипептидилпептидаза.

**ТАБЛИЦЯ 2. Актуальність ендотипування НРГЛ**

- Точна діагностика: уникнення помилкового маркування пацієнтів і завдання їм шкоди
- Застосування процедури десенсибілізації
- Подальше ведення
- Точність рекомендацій щодо уникнення застосування ліків
- Подальші рекомендації щодо альтернативних ліків і розуміння ролі супутніх захворювань

Важливо, що специфічні ендотипи асоціюються з 1) високою частотою рецидивів, як-от у разі ангіоневротичного набряку з кропив'янкою після низьких доз рокуронію в реакціях, опосередкованих IgE; 2) ефектом дози – при реакціях, опосередкованих IgE, доза нижча, ніж при інших механізмах; уникнути реакцій, опосередкованих MRGPRX2, можна шляхом зниження дози або швидкості інфузії; 3) впливом кофакторів, зокрема інфекцій у разі гіперчутливості до β-лактамів. З'ясування цих аспектів важливе для правильного ведення пацієнтів, що вказує на важливість ідентифікації біомаркерів (табл. 2).

### МЕХАНІЗМИ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ ДО ЛІКІВ

Механізм, задіяний у НРГЛ, зазвичай називають імунною відповіддю, опосередкованою специфічними до ліків антитілами класу IgE (sIgE). Якщо рівні sIgE не визначаються, можливий інший механізм – наприклад, IgG-опосередкований, який реалізується за допомогою низькоафінних рецепторів IgG (FcγRIII) на поверхні базофілів, макрофагів або нейтрофілів, що зазвичай потребує великої дози лікарського засобу, як-от у разі застосування біологічних препаратів.

Іншим можливим механізмом є реакція вивільнення цитокінів, притаманна гіперчутливості до засобів хіміо- або біологічної терапії внаслідок прямої активації чи лізису клітин-мішеней з масивним вивільненням цитокінів у кров.

Поява реакції після першого контакту з ліками вказує на неімунний механізм, який може реалізуватися через нецільову взаємодію з рецепторами на ефекторних клітинах. Наприклад, фторхінолони та НМБ взаємодіють з MRGPRX2 на мастоцитах, викликаючи їх активацію й вивільнення медіаторів запалення. Іншим можливим механізмом є пригнічення ферментів в імунних клітинах, зокрема ЦОГ-1 під впливом НПЗП.

Певні препарати, як-от інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП-4), інгібітори нейтральної ендопептидази Р та неприлізину, фібринолітики й естрогени, спричиняють ангіоневротичний набряк унаслідок зниження деградації брадикініну й інших вазоактивних речовин (табл. 1).

Указані механізми асоціюються зі схожими симптомами, тому правильне ендотипування пацієнтів становить серйозну проблему під час

діагностики. Застосування біомаркерів дає змогу диференційовано визначати ендотип у межах одного фенотипу. Це важливо для персоналізації діагностики, що має вирішальне значення для подальшого ведення пацієнта та можливих альтернатив лікування, а також профілактики для покращення якості життя пацієнта. Крім того, ендотипування важливе для прийняття клінічного рішення щодо проведення десенсибілізації, котра може виявитися ефективною при IgE- або IgG-опосередкованих реакціях, іноді при реакціях вивільнення цитокінів, але не в разі нецільової взаємодії з MRGPRX2.

### БІОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ IgE

Механізм, опосередкований IgE, вважається основним у разі НРГЛ. Ліки, часто низькомолекулярні сполуки, діють як гаптени. Зв'язуючись з макромолекулами, гаптени утворюють адукти, котрі взаємодіють з IgE, зв'язаним із високоафінним рецептором (FcεRI) на поверхні ефекторних клітин – мастоцитів і базофілів (рис.). Після наступного контакту адукти перехресно зв'язуються з двома чи більше сусідніми молекулами sIgE, запускаючи активацію й дегрануляцію мастоцитів і базофілів з вивільненням попередньо синтезованих медіаторів запалення з подальшим синтезом і секрецією ліпідних медіаторів і цитокінів. Указаний механізм найбільш притаманний антибіотикам (β-лактами, фторхінолони), сульфаніламидам, піразолонам, контрастним речовинам, НМБ, карбамазепіну, препаратам платини для хіміотерапії та моноклональним антитілам для лікування автоімунних захворювань. Імовірно, перехресне зв'язування IgE не єдиний механізм дегрануляції; можливо, дегрануляцію також здатні індукувати одновалентні комплекси.

Ідентифікація IgE-опосередкованих НРГЛ здебільшого ґрунтується на шкірних тестах і кількісному визначенні sIgE до лікарського засобу в сироватці крові.

Шкірні тести (шкірні прик-тести та внутрішньошкірні тести з негайним зчитуванням) використовуються для широкого діапазону ліків: β-лактамів, гепаринів, препаратів, які використовуються періопераційно, контрастних речовин, препаратів платини. Позитивний шкірний тест вказує на IgE-опосередковану реакцію на відповідний препарат. Їхня чутливість залежить від препарату,

але переважно є більшою, ніж така визначення sIgE.

Визначення sIgE за допомогою методів *in vitro* зазвичай проводиться за допомогою імуноаналізів (комерційних або некомерційних), які доступні для β-лактамів, фторхінолонів, НПЗП та НМБ. Серед комерційних методів найчастіше використовується аналіз ImmunoCAP®

(доступний для окремих ліків; чутливість і користь залежать від аналізованого препарату). Зокрема, чутливість для пеніцилінів низька (0-50%) та варіює залежно від клінічних симптомів; повідомляється про значний відсоток хибнопозитивних результатів для пеніциліну G. Вищі показники чутливості sIgE вказуються для НМБ (рокуроній – 83-92%, морфін – 78-84%, суксаметоній – 44%) і хлоргексидину (84-97%). Комерційних наборів для визначення sIgE до біологічних препаратів немає. Цікаво, що цетуксимаб здатний індукувати НРГЛ навіть за першого введення через перехресну реакцію з галактозо-α-1,3-галактозою (α-gal); отже, виявлення α-gal-sIgE може передбачити цетуксимаб-індуковану анафілаксію перед першим введенням.

Некомерційні методи переважно використовують мічені анти-IgE, що дає змогу розпізнавати нові хімічні структури та долає обмеження чутливості комерційних імунологічних аналізів. Нещодавні дослідження показали актуальність включення різних детермінантних антигенів для виявлення sIgE до цефалоспоринових, карбапенемів, монобактамів, тазобактаму та клавуланової кислоти. Нині тривають спроби покращити чутливість за допомогою ультрачутливого хемілюмінесцентного імуноаналізу та мультиплексного мікроімуноаналізу. Покращити клінічну діагностику *in vitro* може також використання замість полі-L-лізину синтетичних структур, які імітують молекули-носії, а також нових твердих фаз. Зокрема, використання наночастинок, декорованих β-лактамами дендримерами, демонструє багатонадійні результати для виявлення sIgE до β-лактамів. Попереднє дослідження продемонструвало вищі значення чутливості для виявлення sIgE до бензилпеніциліну (БП) та/або амоксициліну (АМК) з наночастинками як твердою фазою (100%) порівняно з традиційними целюлозними дисками (83% для АМК, 78% для БП); при використанні наночастинок хибнопозитивні результати sIgE до БП у пацієнтів з підтвердженою гіперчутливістю до АМК становили 0% порівняно із 41% за умови використання целюлозних дисків. Цей метод забезпечує високу відтворюваність завдяки однорідному складу наночастинок і значно збільшує чутливість.



Тест активації базофілів – корисний додатковий інструмент для діагностики реакцій, опосередкованих IgE; рекомендований для підтвердження алергії на β-лактами, фторхінолони, піразолон, НМБ та радіоконтрасти. Проте через обмеження чутливості тривають спроби вдосконалення цього методу шляхом використання нових хімічних

структур, отриманих із препарату, або нових методологічних підходів. Наприклад, порівняння біомаркерів активації базофілів CD63 та CD203c у проспективному оцінюванні пацієнтів з алергією на АМК та клавуланову кислоту продемонструвало найкращі показники чутливості (46,6%) та специфічності (94,6%) при застосовуванні CD203c. Однак інше нещодавнє дослідження НРГЛ до АМК показало нижчу чутливість (23%), але високу специфічність (95%).

Активация базофілів може відбуватися через механізми, не опосередковані IgE, що обмежує здатність цього тесту диференціювати ендотип РГЛ. Отже, щоби вважати активацію базофілів біомаркером реакцій, опосередкованих IgE, слід підтвердити участь FcεRI-опосередкованого шляху. Для визначення того, що саме активує базофіли (sIgE або інші механізми, як-от MRGPRX2), проводилися спроби пригнічення активації за допомогою інгібіторів фосфатидилінозитол-3-кінази; проте цей метод не дає змоги диференціювати активацію базофілів, опосередковану IgG. Запропоновано застосування 1) сконструйованих білків повторення анкірину – руйнівних інгібіторів IgE, здатних десенсибілізувати алергічні ефекторні клітини *in vitro* шляхом активного видалення IgE з клітинної поверхні; 2) гуманізованих моноклональних анти-IgE-антитіл омалізумабу або лігелізумабу, котрі ефективно блокують передачу сигналу IgE/FcεRI та застосовувалися в дослідженнях *in vitro* й *in vivo*; 3) інгібітори тирозинкінази Брутона.

Іншим підходом для непрямого підтвердження реакцій, опосередкованих IgE, є негативізація в довгострокових дослідженнях через кліренс sIgE, якщо пацієнти не зазнають впливу відповідного препарату. Ці зміни не відбуваються в результатах *in vitro*, якщо активація реалізується через неімунні механізми.

Нарешті, IgE-опосередковані РГЛ характеризуються вивільненням медіаторів запалення, котрі можуть слугувати біомаркерами, хоча й не обмежуються IgE-опосередкованим механізмом. Серед медіаторів гострої фази для підтвердження анафілаксії найчастіше використовують сироваткову триптазу. Нещодавні дослідження періопераційних НРГЛ продемонстрували, що високі значення триптази

$>11,4$  нг/мл або  $>(1,2 \times \text{початковий рівень}) + 2$  мкг/л часто спостерігаються у випадках, що загрожують життю. Іншим медіатором гострої фази анафілаксії є гістамін. Утім, короткий період напіврозпаду в сироватці крові (20 хвилин) обмежує його використання. Альтернативним непрямим методом є визначення метаболітів – N-метилгістаміну та N-метилімідазолецтової кислоти в добовій сечі. Проте використання метаболітів гістаміну як біомаркерів потребує уникнення мікробно оброблених харчових продуктів, що можуть містити значну кількість гістаміну, пероральний прийом якого збільшує 24-годинну екскрецію N-метилімідазолецтової кислоти.

### БИОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ IgG

Реакції, опосередковані IgG, добре вивчені та задокументовані на мишах; докази в людини обмежені й екстрапольовані з тваринних моделей. Реакції реалізуються IgG-вмісними імунними комплексами, які залучають низькоафінні рецептори IgG ( $Fc\gamma R$ ) у різних мієлоїдних клітинах – моноцитах/макрофагах і нейтрофілах, а також базофілах і мастоцитах; основним медіатором, що вивільняється під час реакцій, є ФАТ. Цікаво, що IgG-опосередкована анафілаксія потребує більшої кількості антигена (лікарського засобу), що вказує на значно вищу спорідненість зв'язування IgE з високоафінним рецептором IgE ( $Fc\epsilon RI$ ), ніж зв'язування IgG з  $Fc\gamma R$ . Через це НРГЛ, опосередковані IgG, здебільшого пов'язані з парентеральним уведенням і високою дозою препарату. Харчова алергія реалізується через IgE-залежний шлях, оскільки їжа абсорбується в меншій кількості. Проте останні дані показують, що найтяжча харчова анафілаксія може бути наслідком механізмів, опосередкованих одночасно IgE й IgG.

Розуміння патофізіології НРГЛ може допомогти визначити потенційні біомаркери, здатні диференціювати реакції, опосередковані IgE й IgG. Зважаючи на те, що в значній кількості пацієнтів з НРГЛ не виявляється жодних біомаркерів IgE-опосередкованої реакції, ідентифікація основного механізму важлива для стратифікації ризику перед спробами проведення провокаційних тестів та/або наданням рекомендацій щодо уникнення потенційних тригерів.

У нещодавньому дослідженні продемонстровано корисність нейтрофілів,  $Fc\gamma R$  і ацетилгідролази ФАТ як потенційних біомаркерів IgG-опосередкованих реакцій у когорті пацієнтів з НРГЛ до НМБ. Приблизно

у чверті випадків, класифікованих як потенційні реакції, опосередковані IgG, не виявлялося біомаркерів, пов'язаних з IgE. Ці особи продемонстрували вищі значення маркерів активації нейтрофілів і нижчу експресію  $Fc\gamma R$  на поверхні нейтрофілів унаслідок активації, опосередкованої IgG. Цікаво, що особи з підозрою на IgE-опосередковані реакції демонстрували ознаки активації нейтрофілів через механізм IgG та нижчі значення ацетилгідролази ФАТ, що корелювало з вищими показниками ФАТ у сироватці крові, хоча значення вказаних біомаркерів були нижчими, ніж у пацієнтів з підозрою на реакції, опосередковані IgG. Спостерігалася кореляція між тяжкістю та наявністю біомаркерів, притаманних механізмам, опосередкованим IgE й IgG, що вказує на подвійний механізм більшості тяжких реакцій. У когорті пацієнтів з анафілаксією різної етіології спостерігалася пряма кореляція ФАТ і обернена кореляція ацетилгідролази ФАТ з тяжкістю анафілаксії. Зважаючи на те, що нейтрофіли є одним з основних джерел ФАТ і експресують



ють  $Fc\gamma RI$ , а не  $Fc\epsilon RI$ , можна дійти висновку про можливу асоціацію реакції з IgG. Отже, зниження експресії  $Fc\gamma RIII$  у нейтрофілах без збільшення експресії IL-4R $\alpha$  в Т-клітинах і рівнів розчинних рецепторів IL-4 або IL-4 $\alpha$  в сироватці крові (маркери реакцій IgE), ймовірно, вказує на IgG-залежний механізм. Залучення саме рецепторів IgE в базофілах людини індукує активацію шляху IL-4. Крім того, нейтрофіли людини, інкубовані впродовж 4 годин зі специфічним для лікарського засобу IgG-вмісним імунним комплексом, демонструють зниження експресії  $Fc\gamma RIII$  на 60% порівняно з інкубацією в аналогічних умовах, але без специфічного для лікарського засобу IgG-вмісного імунного комплексу.

Система комплементу через утворення анафілатоксинів (C3a) також може активувати мастоцити й базофіли після взаємодії з їхніми рецепторами. Цікаво, що C3a продемонстрував синергічний ефект з активацією IgG, вдвічі посилюючи інтенсивність реакції. Комплемент здатний активувати IgG-вмісні імунні комплекси. Продемонстровано, що препарати, розчинені в терапевтичних ліпосомах або допоміжних речовинах на основі ліпідів, а також внутрішньовенні препарати заліза здатні індукувати активацію комплементу. Сироватковий C5b-9 – кінцевий продукт каскаду активації комплементу, можна використовувати як біомаркер реакцій гіперчутливості, пов'язаних з комплементом. Деякі дослідники спостерігали кореляцію між підвищенням рівня комплементу та тривалістю симптомів,

хоча докази ґрунтуються на дослідженнях *in vitro* й *ex vivo*, а також на тваринних моделях.

### БИОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ ВИВІЛЬНЕННЯ ЦИТОКІНІВ

Механізм НРГЛ на засоби хіміотерапії та біологічної терапії полягає в масовому вивільненні цитокінів різними клітинами – моноцитами/макрофагами, Т- та В-лімфоцитами, НК-клітинами, що може виникати після першої дози препарату. Індукція вивільнення цитокінів виникає внаслідок прямої взаємодії або через Fc $\gamma$ RIII на клітинах-мішенях. Певну роль можуть відігравати також Fc $\epsilon$ RI, посилюючи класичну IgE-опосередковану анафілаксію. Біомаркерами реакцій вивільнення цитокінів вважаються такі прозапальні медіатори, як фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферон- $\gamma$ , ІЛ-1, -6, -8, 10. Проте їх рутинне визначення на сьогодні не проводиться.

### БИОМАРКЕРИ РЕАКЦІЙ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ MRGPRX2

Відсутність виявлення sIgE до препарату або поява НРГЛ після першого введення лікарського засобу вказують на неімунний механізм активації мастоцитів за участю MRGPRX2. Катіонні пептидергічні препарати, як-от НМБ, фторхінолони й ікатибант, здатні до нецільової взаємодії з MRGPRX2. Базофіли в стані спокою майже не експресують на поверхні MRGPRX2, але швидка експресія можлива після стимуляції, коли «кондиційні» клітини стають чутливими до зв'язування з MRGPRX2.

Механізм MRGPRX2 демонструє певні особливості, а діагностичний і лікувальний підхід у таких випадках, імовірно, відрізнятиметься від механізму, опосередкованого IgE. На сьогодні немає чітких доказів, які спростовували би клінічну значущість цього механізму. Найбільш релевантні обмежувальні аспекти стосуються 1) надто спрощеної дихотомії IgE порівняно з MRGPRX2; 2) можливості адитивного ефекту IgE- та MRGPRX2-шляхів; 3) ймовірності, що певні препарати (фторхінолони, НМБ) можуть запускати обидва шляхи. Тому ідентифікація специфічних клінічних, діагностичних біомаркерів і біомаркерів сприйнятливості відіграє основну роль у з'ясуванні ролі ендотипу MRGPRX2. Потенційні клінічні біомаркери включають реакцію після першої дози препарату, потребу вищих доз, аніж для IgE-опосередкованих реакцій, і вплив супутніх захворювань. Важливо також, чи просторово-часова динаміка залучення IgE та MRGPRX2 є клінічно помітною. Ендотипи IgE та MRGPRX2 можуть спричиняти весь спектр клінічних проявів, включаючи анафілаксію. Початок і тривалість

практично не дають змоги диференціювати анафілаксії, зумовлені IgE та MRGPRX2, оскільки обидва механізми потребують негайної терапії. З іншого боку, ймовірно, що в разі зв'язування з MRGPRX2: а) анафілаксія неодмінно супроводжуватиметься шкірними проявами та б) зникнення ізольованих шкірних симптомів мало би бути швидшим.

Діагностичні біомаркери включають оцінювання активації мастоцитів і механістичні дослідження. Парні аналізи сироваткової триптази до та під час гострої реакції дають змогу оцінити активацію мастоцитів. Останні дані *in vitro* вказують, що рівні триптази не допомагають диференціювати ендотипи IgE та MRGPRX2. Для цього мононуклеари периферичної крові активували через обидва шляхи та визначали рівні триптази в супернатантах методом ImmunoCAP; істотної різниці в змінах концентрації триптази до та після стимуляції не спостерігалось. За результатами ретроспективного аналізу гіперчутливості до рокуронію також не спостерігалось різниці в гострих титрах між передбачуваними фенотипами IgE та MRGPRX2.

Поки що не існує жодного діагностичного інструменту для точної діагностики ендотипу MRGPRX2. Шкірні тести можуть бути позитивними після впливу потужних агоністів MRGPRX2 та не здатні диференціювати механізми MRGPRX2 й IgE. Теоретично інгібітори тирозинкінази Брутона можна використовувати під час шкірних тестів для підтвердження IgE-опосередкованих ендотипів. Хоча виявлення sIgE можна вважати найціннішим тестом, визначення sIgE доступні для обмеженої кількості препаратів, а їхня точність неоптимальна. Отже, встановлення РГЛ, опосередкованої MRGPRX2, залишається діагнозом виключення. «Аналіз MRGPRX2» має включати функціональні дослідження культивованих несенсибілізованих мастоцитів (тест прямої активації мастоцитів) з вимірюванням мембранних маркерів, вивільнення медіатора та зчитування шляхів, залежних і не залежних від G-білка. Аналіз *in vitro* «кондиційованих» базофілів може слугувати додатковою моделлю для дослідження агонізму MRGPRX2. Проте жоден із цих аналізів самостійно не є діагностичним. Аналізи для визначення ендотипу IgE включають тести активації пасивних мастоцитів (на основі сенсибілізованих мастоцитів із пригніченим MRGPRX2), тести активації базофілів і Т-лімфоцитів. Нещодавно В. Сабао та співавтори опублікували теоретичний алгоритм диференціації ендотипів MRGPRX2 й IgE (Sabato V. et al., 2023).

Зрештою, на реакцію рецептора на агоністи суттєво впливає поліморфізм MRGPRX2, що пояснює те, чому ці реакції виникають у меншості населення та чому певні пацієнти реагують на певні агоністи, толеруючи інші. Імовірно, аналіз поліморфізмів

MRGPRX2 забезпечить успіх у пошуку біомаркерів сприйнятливості.

### БІОМАРКЕРИ ПЕРЕХРЕСНОЇ ГІПЕРЧУТЛИВОСТІ НПЗП

Іншим неімунним механізмом НРГЛ є пригнічення ферменту ЦОГ-1 у мастоцитах, що змінює метаболізм арахідонової кислоти. Як наслідок, синтез простагландинів і тромбоксанів зміщується в бік надмірного утворення цистеїніл-лейкотрієнів C4, D4, E4. Більшість досліджень зосереджено на респіраторних хворобах, що загострюються під впливом НПЗП (РХЗН), зокрема субендотип астми Т2. Тому запальні біомаркери (еозинофіли, сироватковий IgE, фракція оксиду азоту в повітрі, що видихається) зазвичай підвищені та безпосередньо пов'язані з ризиком загострення. Проте рівні цих біомаркерів та їхні порогові значення не є клінічно фіксованими й змінюються під впливом таких зовнішніх чинників, як лікування кортикостероїдами, тютюновий дим і алкоголь. Рівень загального IgE в сироватці крові  $\geq 100$  МО/мл підтверджує участь адаптивної імунної системи в патогенезі астми Т2, хоча його діагностична та прогностична цінність незначна. Рівень IgE в тканині назальних поліпів у пацієнтів з РХЗН асоціюється зі швидшим рецидивом назальних поліпів порівняно з пацієнтами, котрі толерують аспірин.

У тканині назальних поліпів і в назальних виділеннях пацієнтів з РХЗН виявлено підвищену експресію цитокінів 2-го типу, зокрема ІЛ-5, і вищі рівні еозинофільного катіонного білка порівняно з пацієнтами з астмою, котрі толерують аспірин. Окрім того, в назальних тканинах пацієнтів з РХЗН були підвищені рівні запальних цитокінів 1-го типу, зокрема інтерферону- $\gamma$ . Сироваткові рівні трансформувального фактора росту- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) значно вищі в пацієнтів з РХЗН порівняно з пацієнтами, котрі толерують аспірин. Потенційним біомаркером прогнозування тяжкості хвороби та диференціації РХЗН з випадками астми, толерантної до аспірину, можуть бути сироваткові рівні ДПП-10, які позитивно корелюють з ТФР- $\beta_1$  у пацієнтів з РХЗН.

Сурфактантний протеїн D взаємодіє з фагоцитами, послаблюючи запалення та ремоделювання дихальних шляхів. Тому його сироваткові рівні були нижчими та негативно корелювали зі зниженням об'єму форсованого видиху за 1-шу секунду після провокаційного введення аспірину в пацієнтів з РХЗН, на відміну від пацієнтів з астмою, котрі толерували аспірин. У пацієнтів з РХЗН також виявлено підвищений сироватковий рівень фолікуліну – внутрішньоклітинного білка, який регулює міжклітинну адгезію.

Найточнішим біомаркером для діагностики гіперчутливості до НПЗП є провокаційний тест з аспірином, який зазвичай проводять перорально, а при РХЗН також інтраназально або інгаляційно. Проте це дорогий тест із ризиком, що потребує навченого персоналу та ресурсів.

Для визначення ризику гіперчутливості до аспірину в пацієнтів з астмою можуть використовуватися сироваткові рівні лейкотрієну E4 та співвідношення лейкотрієнів E4 /  $9\alpha, 11\beta$ -простагландин F2, а також рівні лейкотрієну E4 у слині та сечі, які підвищуються при РХЗН. Після перорального введення аспірину виявлено підвищені концентрації лейкотрієну E4 у сечі, назальних і бронхоальвеолярних промивних рідинах, що асоціювалося з тяжкістю респіраторної реакції під час провокаційного тесту.

Патогенна модель РХЗН поширюється на гіперчутливість до НПЗП, що проявляється виключно шкірними симптомами; лейкотрієн E4 сечі запропоновано як біомаркер шкірних хвороб, що загострюються під впливом НПЗП (ШХЗН). При обох станах (РХЗН і ШХЗН), а також у разі кропив'янки / ангіоневротичного набряку, індукованих НПЗП (КАІН), і змішаних реакцій після провокації аспірином спостерігається збільшення рівнів лейкотрієнів E4 та  $9\alpha, 11\beta$ -простагландину F2.

З гіперчутливістю до НПЗП асоціюються генетичні варіанти, які виявляються в пацієнтів з респіраторними або шкірними симптомами. Більшість досліджень зосереджувалися на оцінюванні варіантів, пов'язаних зі шляхом арахідонової кислоти або активації імунних клітин. У разі РХЗН повідомлялося про варіанти генів, пов'язаних з утворенням лейкотрієнів (5-ліпооксигенази) та шляхів лейкотрієн-C4-синтази й ЦОГ з утворенням простагландинів. Установлено також спільне генетичне походження ШХЗН і КАІН, але з різницею в поліморфізмі генів.

### БІОМАРКЕРИ АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ, СПРИЧИНЕНОГО БРАДИКІНІНОМ

Іншим проявом неімунних НРГЛ є ангіоневротичний набряк, опосередкований брадикініном, пов'язаний із застосуванням іАПФ, іДПП-4 (гліптинів), інгібіторів нейтральної ендопептидази Р / неприлізину, фібринолітичних засобів та естрогенів. Вважається, що в таких випадках ангіоневротичний набряк є наслідком зниження деградації брадикініну й інших вазоактивних субстратів, зокрема речовини Р, що призводить до швидкого локального підвищення проникності судин з переходом рідини в інтерстиційний простір дерми та підшкірного шару.

Як біомаркери запропоновано сироваткові рівні брадикініну, котрі підвищуються під час гострих нападів ангіоневротичного набряку, спричиненого іАПФ, порівняно з ремісією. Проте клінічна користь цього біомаркера сумнівна через короткий період напіврозпаду та технічно складне вимірювання. Крім того, нещодавно поставлено під сумнів роль брадикініну як основного медіатора цього підтипу ангіоневротичного набряку. Лабораторні параметри, пов'язані з коагуляцією та фібринолізом (розщеплений високомолекулярний кініноген, калікреїн плазми й активований фактор коагуляції XII) також важко визначити.

Нормальні рівні компонента комплементу-4 та C1-інгібітора (C1-INH) дають змогу диференціювати вказаний підтип від спадкового ангіоневротичного набряку. Нещодавно повідомлялося про збільшення активності C1-INH під час гострих нападів ангіоневротичного набряку, індукованого іАПФ. У пацієнтів з ангіоневротичним набряком, зумовленим іАПФ, спостерігаються значне підвищення С-реактивного протеїну в сироватці крові (в 7,3 раза порівняно з нормальними значеннями в пацієнтів з ангіоневротичним набряком нез'ясованої етіології) та лейкоцитоз, особливо за наявності абдомінальних симптомів.

Серед пацієнтів, які отримували іАПФ, в осіб з ангіоневротичним набряком спостерігалася знижена плазмова активність речовин, відповідальних за катаболізм брадикініну, – білка ДПП-4 й амінопептидази Р. Нещодавно виявлено підвищення сироваткових рівнів ендотеліального селектину й ангіопетину-2 при ангіоневротичному набряку, зумовленому брадикініном, на відміну від випадків, опосередкованих гістаміном, що вказує

на патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції та серинових протеаз. Для оцінювання ризику ангіоневротичного набряку, індукованого іАПФ, запропоновано визначення 6-кето-простагландину F1 $\alpha$ , рівень якого в таких випадках підвищується.

## ВИСНОВКИ

НРГЛ зумовлені широким спектром механізмів після взаємодії ліків зі специфічними антитілами, зв'язаними з рецепторами, або безпосередньо на рецепторах ефекторних клітин-мішеней. Точний діагноз потребує точного ендотипування пацієнтів, що має вирішальне значення для подальшого призначення ліків і рекомендацій щодо альтернативних препаратів, оскільки тактика щодо повторних уведень і перехресної реактивності при імунних і неімунних механізмах різна. Для диференціації механізмів використовуються клінічні та лабораторні біомаркери. Стратегію ведення важко визначити на підставі клінічних біомаркерів. Окрім IgE до препарату, останні дослідження виявили низку інших лабораторних біомаркерів, котрі вказують на ендотип РГЛ. Проте диференціація конкретних ендотипів або діагностика їх поєднання потребує подальших аналізів. Адже поєднання різних ендотипів, які взаємно посилюють тяжкість реакції, не можна виключити, особливо для ліків, котрим притаманні різні механізми РГЛ. Детальне вивчення цих питань потребує подальших досліджень.

## Література

Mayorga C., Ariza A., Muñoz-Cano R., Sabato V., Doña I., Torres M.J. Biomarkers of immediate drug hypersensitivity. *Allergy*. 2024 Mar; 79 (3): 601-612. doi: 10.1111/all.15933.