

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

CLINICAL PRACTICE

УДК 616.981.21/.958.7:615.06

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-91-101>

РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АБАКАВИРУ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ И СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ СОСТОЯНИЯ*

¹М. А. Булыгин*, ¹К. Д. Кичеров, ^{1,2}В. Д. Шамигулов, ¹Д. В. Лавренчук, ¹К. В. Козлов, ¹Д. М. Шахманов, ^{1,3}Ю. И. Буланьков, ⁴А. А. Бойко, ¹Ю. И. Ляшенко

¹Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия

²1472 Военно-морской клинический госпиталь, Севастополь, Россия

³Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

⁴Войсковая часть 64994, Россия

Целью исследования является описание клинического случая тяжелой реакции гиперчувствительности к абакавиру — специфического побочного эффекта антиретровирусной терапии, проявляющегося различной симптоматикой, потребовавшего лечения в условиях отделения интенсивной терапии — и рассуждения о возможных патогенетических механизмах развития реакции гиперчувствительности. Методами исследования являлись клиническое наблюдение за пациентом и последующее изучение истории болезни, а также изучение научных публикаций по теме исследования. Особенности данного события являются: невыполнение скрининговой диагностики HLA-B*57:01 перед модификацией схемы антиретровирусной терапии — назначением абакавира; неуведомление пациента о возможных проявлениях реакции гиперчувствительности и порядке действий при обнаружении ее симптомов; нетипичная клиническая картина реакции гиперчувствительности, выражавшаяся в отсутствии характерного и наиболее частого встречающегося синдрома экзантемы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, абакавир, реакция гиперчувствительности, HLA-B*57:01

* Контакт: Булыгин Максим Алексеевич, kotosupa@gmail.com

ABACAVIR-ASSOCIATED HYPERSENSITIVE REACTION: CLINICAL CASE OF SEVERE COURSE AND MODERN VIEW OF THE PATHOGENESIS OF THE CONDITION*

¹М. А. Bulygin*, ¹К. D. Kichero, ²V. D. Shamigulov, ¹D. V. Lavrenchuk, ¹К. V. Kozlov, ¹D. M. Shachmanov, ^{1,3}Yu. I. Bulan'kov, ⁴A. A. Boiko, ¹Yu. I. Lyashenko

¹Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

²1472 Navy Clinical Hospital, Sevastopol, Russia

³St. Petersburg Medico-Social Institute, St. Petersburg, Russia

⁴Military Unit 64994, Russia

The aim of the study is to describe a clinical case of severe abacavir-associated hypersensitive reaction — a specific side effect of antiretroviral therapy, manifested by various symptoms, requiring treatment in the intensive care unit — and to discuss pos-

* Материалы статьи впервые были представлены в сокращенном виде на IX Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием, посвященном 35-летию СПб центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (3–4 октября 2024 года, г. Санкт-Петербург).

* The summary of this article was first presented at the IX St. Petersburg Forum on HIV Infection with International Participation, dedicated to the 35th anniversary of the St. Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases (October 3–4, 2024, St. Petersburg).

sible pathogenetic mechanisms of hypersensitivity reaction development. The study methods were clinical observation of the patient and subsequent study of the medical history, as well as examination of scientific publications on the topic of the study. The features of this event are: failure to perform screening diagnostics of HLA-B*57:01 before modifying the antiretroviral therapy regimen — prescribing abacavir; patient's lack of awareness of possible manifestations of hypersensitivity reaction and the procedure for detecting its symptoms; atypical clinical picture of the hypersensitivity reaction, expressed in the absence of the characteristic and most common exanthema syndrome.

Keywords: HIV, abacavir, hypersensitive reaction, HLA-B*57:01

* Contact: *Bulygin Maksim Alekseevich, kotosupa@gmail.com*

© Булыгин М.А. и соавт., 2025 г.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булыгин М.А., Кичеров К.Д., Шамигулов В.Д., Лавренчук Д.В., Козлов К.В., Шахманов Д.М., Буланьков Ю.И., Бойко А.А., Ляшенко Ю.И. Реакция гиперчувствительности к абакавиру: клинический случай тяжелого течения и современное представление о патогенезе состояния // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 2. С. 91–101, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-91-101>.

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Bulygin M.A., Kicherov K.D., Shamigulov V.D., Lavrenchuk D.V., Kozlov K.V., Shachmanov D.M., Bulan'kov Yu.I., Boiko A.A., Lyashenko Yu.I. Abacavir-associated hypersensitive reaction: clinical case of severe course and modern view of the pathogenesis of the condition // *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2025. Vol. 17, No. 2. P. 91–101, doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-91-101>.

Введение. Абакавир (АВС) — широко распространенный лекарственный препарат для лечения ВИЧ-инфекции из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы с доказанной клинической эффективностью в составе схем антиретровирусной терапии (АРТ). Согласно современным отечественным¹ и иностранным клиническим рекомендациям (Европейского союза², Соединенных Штатов Америки³, Всемирной организации здравоохранения⁴), включен в схемы АРТ. Однако применение его, согласно рекомендациям, возможно только при отрицательном результате исследования на выявление аллеля 5701 локуса В главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-B*57:01) во избежание развития специфической реакции гиперчувствительности (РГЧ). В ходе при-

менения препарата без предварительного скрининга случаи развития РГЧ различной степени тяжести отмечались у 5% пациентов [1].

Ассоциация РГЧ и HLA-B*57:01 убедительно доказана в результате двойного слепого исследования PREDICT-1, проведенного в 2008 г. [2]. В этом исследовании сравнивалась группа из 48 человек, обладающих HLA-B*57:01, среди которых у 23 человек (47,9%) иммунологически подтверждена РГЧ к АВС, с группой из 794 человек, не обладающих HLA-B*57:01, среди которых иммунологически ни одного случая РГЧ не подтверждено. Стоит отметить, что клинически в ходе исследования диагноз РГЧ был установлен 30 обследуемым из первой группы и 36 — из второй. Такая разница между иммунологически и клинически установлен-

¹ ВИЧ-инфекция у взрослых: клинические рекомендации, год утверждения: 2020 [Электронный ресурс] // Министерство здравоохранения Российской Федерации. Режим доступа: <http://cr.rosminzdrav.ru/recommend/79> (дата обращения: 22.08.2024 г.).

² EACS guidelines, version 12.0, October 2023 [Электронный ресурс] // EACS. Режим доступа: <http://eacs.sanfordguide.com> (дата обращения: 22.08.2024 г.).

³ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Электронный ресурс] // Information on HIV/AIDS Treatment, Prevention, and Research. Режим доступа: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/hla-b-5701-screening> (дата обращения: 22.08.2024 г.).

⁴ Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations [Электронный ресурс] // World Health Organization. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240052390> (дата обращения: 22.08.2024 г.).

ным диагнозом РГЧ дает право полагать, что симптомосходные аллергические реакции, не связанные с АВС, могут возникать на другие аллергены. Исследователями PREDICT-1 предложена методика скрининга пациентов на HLA-B*57:01 в целях недопущения назначения АВС лицам, имеющим HLA-B*57:01. Несмотря на вышеуказанное исследование, существует мнение, что РГЧ к АВС может возникнуть и у HLA-B*57:01 отрицательных пациентов, но значительно реже¹. По современным представлениям, наиболее вероятно, что истинная РГЧ возможна только у HLA-B*57:01 позитивных пациентов.

HLA-B*57:01 более всего распространен среди лиц европеоидной расы, где его встречаемость достигает 5,6% [2, 3]. В частности, проводимые на территории России исследования на контрольной группе из более 1500 людей, живущих с ВИЧ, показали распространенность HLA-B*57:01 в 4,06% [4]. Учитывая результаты PREDICT-1, можно сделать вывод, что у почти половины HLA-B*57:01 положительных лиц может развиваться РГЧ различной степени тяжести, включая вероятность летального исхода. Ранее доказана фармакоэкономическая целесообразность (рентабельность) проведения генетического теста на HLA-B*57:01 [5].

Клинические проявления РГЧ при первичном назначении АВС появляются в течение первых 6 недель от начала приема (медианное время 11 суток) [6]. В статье, опубликованной в журнале «Clinical Infectious Diseases», показано, что у лиц европеоидной расы клиническая картина РГЧ развивается быстрее. Согласно результатам, у пациентов европеоидной расы начало симптоматики наблюдалось в течение 17 дней от начала терапии АВС, в свою очередь, у лиц негроидной расы — в течение 32 дней [7].

Сами проявления имеют разнообразный характер и включают: экзантему (встречается наиболее часто), лихорадку, тошноту, рвоту, диарею, слабость, недомогание. Респираторные симптомы наблюдаются в трети случаев и включают одышку (12%), кашель (10%) и фарингит (6%) [6]. Лабораторно РГЧ, как правило, характеризуется лимфопенией и тромбоцитопенией, повышением уровней трансаминаз, креатинина и креатининфосфокиназы (КФК).

Тяжесть проявлений варьибельна от легких симптомов, не требующих госпитализации, до жизнеугрожающих состояний, влекущих за собой летальные исходы. Наиболее тяжелым и клинически значимым проявлением РГЧ является синдром SCAR (от англ. Severe Cutaneous Adverse Reaction — тяжелая кожная побочная реакция), включающий в себя такое состояние, как DRESS (от англ. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndromes — лекарственные высыпания с эозинофилией и системными симптомами) [8].

В современной научной литературе описан ряд случаев тяжелой РГЧ к АВС. Так, в 2013 г. описан первый клинический случай РГЧ к АВС в Южной Корее, особенностью течения которого была симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), печени, почек, регрессировавшая на фоне отмены АРТ [9]. В 2022 г. описан случай РГЧ, протекавшей с генерализованной экзантемой, поражением ЖКТ, особенностью случая явился самостоятельный повторный прием АВС после выписки из медицинского учреждения, в связи с которым состояние пациента резко ухудшилось, что привело к повторной неотложной госпитализации [10]. В то же время в российской научной периодике случаи тяжелой РГЧ не описаны.

Цель исследования: описание клинического случая тяжелой РГЧ к АВС для демонстрации важности предварительного скрининга и предупреждения пациента о риске нежелательной реакции, а также анализ современной научной литературы, объясняющей механизмы патогенеза данного состояния.

Материалы и методы. Для описания клинического случая были изучены анамнестические данные, истории болезни пациента и другая медицинская документация. Ряд авторов исследования непосредственно участвовали в оказании медицинской помощи пациенту. В рамках изучения особенностей патогенеза изучены научные публикации в библиографических базах данных Elibrary, Google Scholar, PubMed по соответствующим ключевым словам.

Результаты и их обсуждение. Пациент О., 47 лет, состоящий на диспансерном учете по поводу ВИЧ-инфекции и получающий АРТ в «Центре СПИД» по месту жительства с 2019 г., почувствовал себя больным, когда появились слабость, головная боль,

¹ Реакция гиперчувствительности к абакавиру [Электронный ресурс] // Комьюнити HIV+. Режим доступа: https://forum.hiv.plus/assets/uploads/files/1586200770308-abacavir_hsr_2016_russian_version_oct_2016.pdf (дата обращения: 22.08.2024 г.).

озноб. Температуру тела не измерял. На следующий день отметил нарастание слабости, появились боль в горле, заложенность носа, редкий сухой кашель; при термометрии температура тела до 39,6° С. Самостоятельно принимал парацетамол (до 2,5 граммов в сутки) с кратковременным положительным эффектом. На второй день болезни обратился в поликлинику, осмотрен терапевтом, установлен диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция». Рекомендовано амбулаторное лечение, прием осельтамивира, нимесулида. В тот же день отметил появление жидкого стула до 10 раз в день. До четвертого дня болезни лечился амбулаторно, при этом жалобы сохранялись. Кроме того, отметил увеличение шейных лимфатических узлов, затруднение дыхания, в связи с чем повторно обратился за медицинской помощью и был направлен на госпитализацию с диагнозом «Инфекционный паротит?». Вечером того же дня госпитализирован в многопрофильный ведомственный стационар с диагнозом «Острый гастроэнтероколит? В23, прогрессирование на антиретровирусной терапии?».

На шестой день заболевания отметил нарастание слабости, одышку при разговоре, сохранение жидкого стула до 10 раз в сутки, снижение темпа диуреза. При объективном осмотре обращено внимание на увеличение подчелюстных лимфатических узлов до 2,0 см, задних шейных до 3,0 см, подмышечных до 1,5–2,0 см; увеличение печени, при пальпации край печени выступал на 3,5 см из-под края реберной дуги. В клиническом анализе крови: лимфопения (8,9% автоматическим анализатором) при нормальном уровне лейкоцитов. В общем анализе мочи эритроциты неизмененные сплошь, протеинурия 1 г/л. В биохимическом анализе крови: повышение уровня АЛТ до 9 верхних границ нормы (ВГН), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — до 9 ВГН, креатинина — до 4 ВГН, мочевины — до 3 ВГН, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) — до 11 ВГН. С учетом клинических и лабораторных данных, указывающих на синдром полиорганной недостаточности, наличия ВИЧ-инфекции и неизвестного на тот момент иммунного статуса, вероятного развития сепсиса была инициирована инфузионная терапия полиионными солевыми растворами, антибактериальная терапия ципрофлоксацином (500 мг 2 раза в сутки *per os*) и цефепимом (1000 мг 1 раз в сутки внутримышечно). Суточный гидробаланс за 5–6 день болезни составил +1200 мл (внутри и внутривенно введено 3200 мл, выделено 1000 мл с мочой и калом, на перспирацию с учетом температуры

тела 1000 мл). Несмотря на проводимое лечение, отмечалось нарастание одышки до 22–24 дыхательных движений в минуту в покое, прогрессирующее снижение диуреза, жидкий стул малыми порциями до 20 раз за ночь. По данным лабораторного контроля, в общем анализе крови обнаружены метамиелоциты (27%). В биохимическом анализе крови отмечено нарастание уровня креатинина в крови до 570 ммоль/л (5 ВГН), мочевины до 30 ммоль/л (4 ВГН). По данным коагулограммы, уровень фибриногена — менее 1 г/л. Проведен полуколичественный тест на содержание прокальцитонина (ПКТ), получен результат «более 10 нг/мл». Принято решение о переводе пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии, где антибактериальная терапия была скорректирована: ципрофлоксацин заменен на левофлоксацин (5 мг/мл — 100 мл 2 раза в сутки внутривенно), добавлен метронидазол (5 мг/мл — 100 мл 2 раза в сутки внутривенно). Отмечалась нестабильность гемодинамики (артериальное давление 85 и 60 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 120 в минуту). Частота дыхательных движений до 30 в минуту. Введено 90 мг преднизолона внутривенно. Проведен консилиум в составе начальника медицинской части, заведующего инфекционным отделением, инфекциониста, хирурга, терапевта, уролога, реаниматолога с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента. Принято решение о переводе в Военно-медицинскую академию.

Вечером шестого дня болезни пациент в сопровождении реаниматолога доставлен в отделение реанимации и интенсивной терапии клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии с диагнозом: «В23, прогрессирование на антиретровирусной терапии. Осложнения: Сепсис. Острое почечное повреждение, олигоурия. Токсический колит, тяжелое течение». При поступлении пациент активно жалоб не предъявлял. Общее состояние расценено как средней степени тяжести. Сознание ясное. Кожный покров физиологической окраски, на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей бляшки (псориазические) розово-красного цвета, покрытые белыми чешуйками. Дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 22 в минуту. Сатурация — 98% при дыхании атмосферным воздухом. Артериальное давление 122 и 79 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 98 в минуту. Язык сухой, покрыт белым налетом. Живот вздут, мягкий, безболезненный при пальпации во всех отделах. Установлен урологиче-

ский катетер Фолея, получено 500 мл соломенно-желтой мочи. В результатах лабораторных исследований обращали внимание: в клиническом анализе крови: незначительная лейкопения и тромбоцитопения, абсолютная и относительная лимфопения ($0,3 \times 10^9/\text{л}$, 8%); в биохимическом анализе крови: повышение уровня АСТ более 13 раз от ВГН, креатинина — в 6 раз, мочевины — в 3 раза, ЛДГ — в 11 раз, креатининфосфокиназы (КФК) — в 4 раза, МВ-фракции КФК — в 2 раза. Уровень ПКТ составил 6,86 нг/мл, D-димера — 165 050 нг/мл (повышение ВГН в 300 раз), ферритина — 9828 нг/л (повышение в 25 раз), тропонина I — 157,4 нг/л (в 4 раза). Клиническая картина и отсутствие жалоб у пациента не соотносились с выраженными изменениями в лабораторных показателях. Первоначально у пациента был заподозрен вторичный гемофагоцитарный синдром.

При подробном сборе анамнеза установлено, что ВИЧ-инфекция выявлена у пациента в 2019 году. На эффективной АРТ ламивудин (ЗТС)/тенофовир (ТДФ) / эфавиренз (EFV600) с того же времени. При активном взаимодействии с «Центром СПИД» по месту жительства пациента установлено: вирусная нагрузка (ВН — количественное содержание РНК ВИЧ в плазме крови) стабильно подавлена, иммунный статус (ИС, уровень CD4-лимфоцитов) более 900 кл/мкл. Также выяснено, что за 24 дня до начала заболевания ТДФ в схеме АРТ сменили на АВС в связи с отсутствием ТДФ в «Центре СПИД». Анализ на HLA-B*57:01 не выполнялся.

В связи с полученными данными предположена РГЧ к АВС, в связи с чем принято решение немедленно (с вечера 24 мая) прекратить прием АВС и временно приостановить прием АРТ до стабилизации состояния пациента (в первую очередь — в связи с низким уровнем клиренса креатинина — 7,4 мл/мин/1,73 м² по СКД-EPI). Инициированная ранее антибактериальная терапия в составе цефепима и левофлоксацина была продолжена в прежней дозировке. К лечению добавлен гепарин в дозировке 5000 ЕД 4 раза в сутки через инфузомат под контролем активированного частичного тромбопластинового времени.

После прекращения приема АВС, на фоне проводимой комплексной терапии уже к 7–8-м суткам заболевания наблюдалось снижение уровня креатинина более чем в 2 раза от исходного при поступлении, мочевины — в 2 раза, КФК — в 2 раза, D-димера — в 16 раз, АСТ — в 2 раза. Показатели клинического анализа крови уже на следующее

утро после отмены приема АВС восстановились до нормальных показателей.

Первоначальная схема АРТ (ЗТС/ТДФ/EFV600) восстановлена с 9-го дня болезни. Пациент выписан на 11-й день болезни с окончательным диагнозом: «ВИЧ-инфекция, стадия 3 (субклиническая). Осложнения: реакция гиперчувствительности к абакавиру. Синдром полиорганной недостаточности (купирован). Синдром системной воспалительной реакции. Токсическая нефропатия, острое повреждение почек смешанной (преренальной, ренальной) этиологии, KDIGO III ст. Острая печеночная недостаточность (ПТИ 60,5%). ДВС-синдром. Реактивный гастроэнтерит. Сопутствующие заболевания: Распространенный бляшечный псориаз. Псориатический артрит. Двусторонний сакроилеит. Предожирение (ИМТ 29 кг/м²)». Краткая хронологическая шкала клинического случая представлена на рис. 1.

Патогенез развития РГЧ при приеме АВС до конца не изучен. На основании результатов анализа научной периодики нами сформулирован теоретический механизм развития описываемой патологии. В исследовании PREDICT-1, проведенном в 2008 г., была доказана прямая взаимосвязь вероятности развития РГЧ и наличия HLA-B*57:01 [2].

Стоит отметить, что среди пациентов группы с положительными маркерами HLA-B*57:01 иммунологически подтвердить наличие развития гиперчувствительности удалось у 47,92%, что свидетельствует о том, что наличие аллеля HLA-B*57:01 является маркером риска развития РГЧ, а не его гарантированного возникновения. Очевидно, что для развития РГЧ необходимо присутствие дополнительных условий, на настоящий момент не изученных.

В исследовании 2012 года установлено, что АВС нековалентно связывается с HLA-B*57:01, располагаясь поперек дна антигенсвязывающей щели, изменяя ее стереохимически, тем самым облегчая связывание нового «репертуара» пептидов, содержащих иммуногенные неоэпитопы. Также установлено, что АВС связывается с HLA-B*57:01 с исключительной специфичностью [11].

В другом исследовании, также проведенном в 2012 г., обнаружено отличие по аминокислотному составу между пептидами, выделенными от HLA-B*57:01 обработанных абакавиром клеток, в сравнении с контрольной популяцией (необработанных клеток) [12]. Установлено, что АВС усиливал связывание собственного клеточного пептида LF9 с HLA-B*57:01. В исследовании

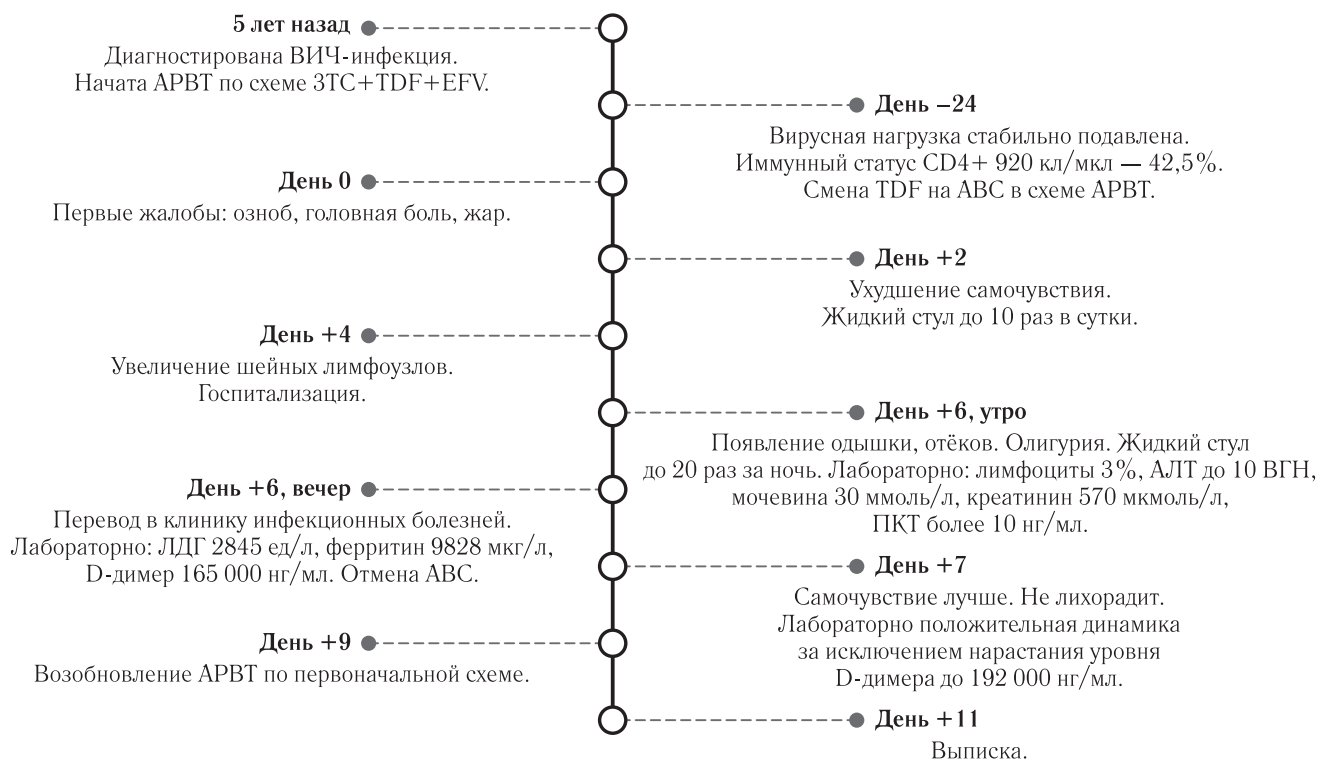


Рис. 1. Хронологическая шкала клинического случая

Fig. 1. Clinical case timeline

ученых из США того же года установлена реакция CD8-клеток на группу эндогенных пептидов, названных по составу их аминокислотной последовательности, путем добавления крови доноров

(англ. — Major Histocompatibility Complex — МНС) I класса получает возможность демонстрации на мембране клетки-хозяина иммуногенного аутопептида, презентация которого без АВС-моди-

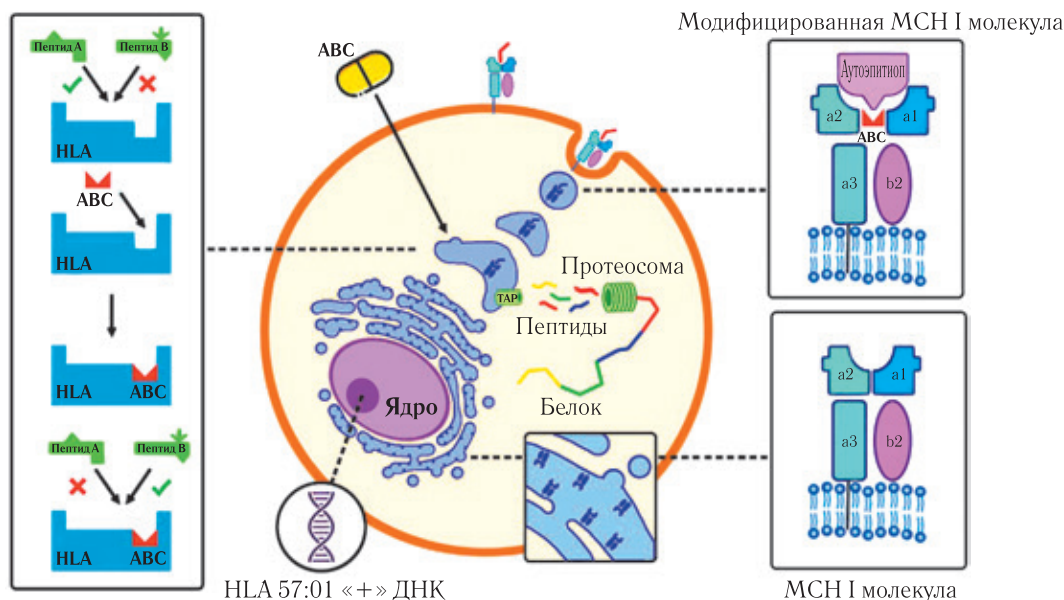


Рис. 2. Модификация клетки, связанная с абакавиром

Fig. 2. Abacavir-associated cell modification

с ранее установленной АВС-ассоциированной РГЧ к культуре обработанных АВС клеток [13].

Таким образом, АВС-модифицированная молекула главного комплекса гистосовместимости

фикации не происходит. Процесс модификации клетки схематично представлен на рис. 2.

При контакте модифицированного МНС со специфичным CD8-лимфоцитом будет образовывать-

ся иммунный синапс. Функционально этот процесс можно разделить на три элемента: рецепторный, корецепторный, адгезивный. Адгезивный компонент обеспечивает удерживание взаимодействующих клеток рядом друг с другом. Рецепторный компонент отвечает за специфичность распознавания CD8-лимфоцитом представляемого на МНС пептида. Коректорный компонент выступает в роли защиты от ошибочных активаций. Так, даже при свершившемся рецепторном взаимодействии, но при отсутствии успешной корекции CD8-лимфоцит превратится в анэргическую клетку, которая не способна к клональной экспансии, а соответственно и развитию иммунной реакции. В случае, когда все три взаимодействия произошли корректно, CD8-лимфоцит активируется, в связи с чем происходит перестройка его интерлейкин-2 (IL-2) рецептора, в наивном состоянии не обладающего α -субъединицей и имеющего низкое сродство к IL-2. В ходе активации рецептор дополняется недостающим α -компонентом и становится высокочувствительным [14]. Процесс активации схематично изображен на рис. 3.

мы, вызывать гибель клетки. Перфорины образуют в мембране атакованной Т-киллером клетки каналы (перфорации), через которые, по градиенту концентрации, в клетку поступает жидкость, вызывая цитолиз. Белки-гранзимы инициируют в уничтожаемой клетке апоптоз [15].

Однако, в отличие от CD4-лимфоцитов, CD8 не способны к аутокринной стимуляции, так как не могут самостоятельно выработать достаточное количество IL-2, а значит — самостоятельно не могут начать деление. Очевидно, что для развития генерализованного процесса в организме подобное деление должно произойти. Соответственно CD8-лимфоциты должны быть простимулированы IL-2, который в достаточном количестве может быть выделен активированными CD4-лимфоцитами (Т-хелперами). Для активации Т-хелперов необходима презентация подходящего специфическому Т-клеточному рецептору антигена на МНС II класса, так как взаимодействие CD4 и МНС I класса невозможно. В проведенных исследованиях установлено, что модификации ABC подвергаются исключительно МНС I класса, а значит, что и пре-

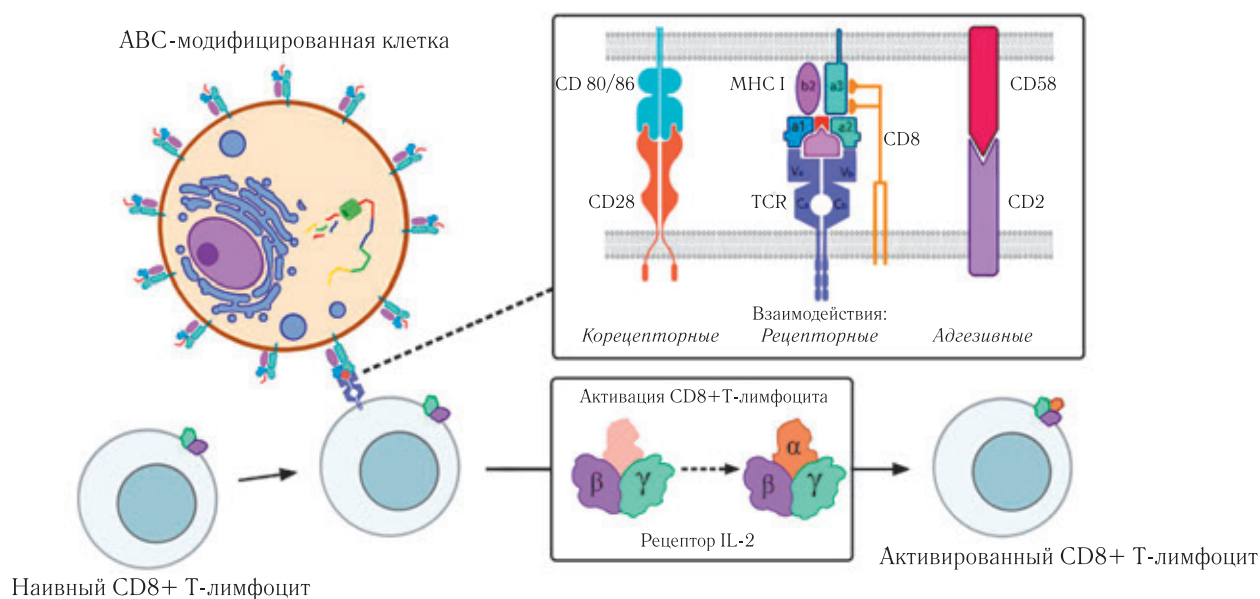


Рис. 3. Активация CD8-лимфоцита
Fig. 3. CD8-lymphocyte activation

Далее, при получении цитокин-опосредованного сигнала (посредством IL-2), активированная клетка приступает к процессу клональной экспансии, увеличивая количество CD8-лимфоцитов с идентичным изначальной клетке Т-клеточным рецептором. Подобные клетки также смогут считывать представляемые ABC-модифицированными клетками аутопептиды и, выделяя перфорины и гранзи-

зентация аутоэпептопов будет происходить только МНС I класса, что теоретически делает невозможным классический каскад развития Т-клеточного иммунитета в связи с невозможностью презентации антигена Т-хелперам.

Несмотря на это, стоит учитывать, что лимфоциты имеют возможность к хемотаксису, и это делает возможным их перемещение в зону развития

воспалительных реакций. Отметим, что активированный Т-хелпер, выделяя IL-2, будет стимулировать все близлежащие активированные CD8-лимфоциты, перестроившие IL-2 рецептор и способные в достаточной мере воспринять цитокиновые сигналы. Таким образом, активированному CD8-лимфоциту достаточно оказаться поблизости с Т-хелпером, активация которого произошла на любой случайный триггер. Предлагаемая

Руководствуясь этим сценарием, мы можем аргументировать, почему у почти половины HLA-B*57:01-положительных пациентов в исследовании [2] развитие гиперчувствительности не произошло, ведь для ее появления необходимо сочетание нескольких факторов: существование у пациента CD8-лимфоцита, обладающего специфическим к аутоэпиту Т-клеточным рецептором; контакт этого лимфоцита с АВС-модифицированной клет-

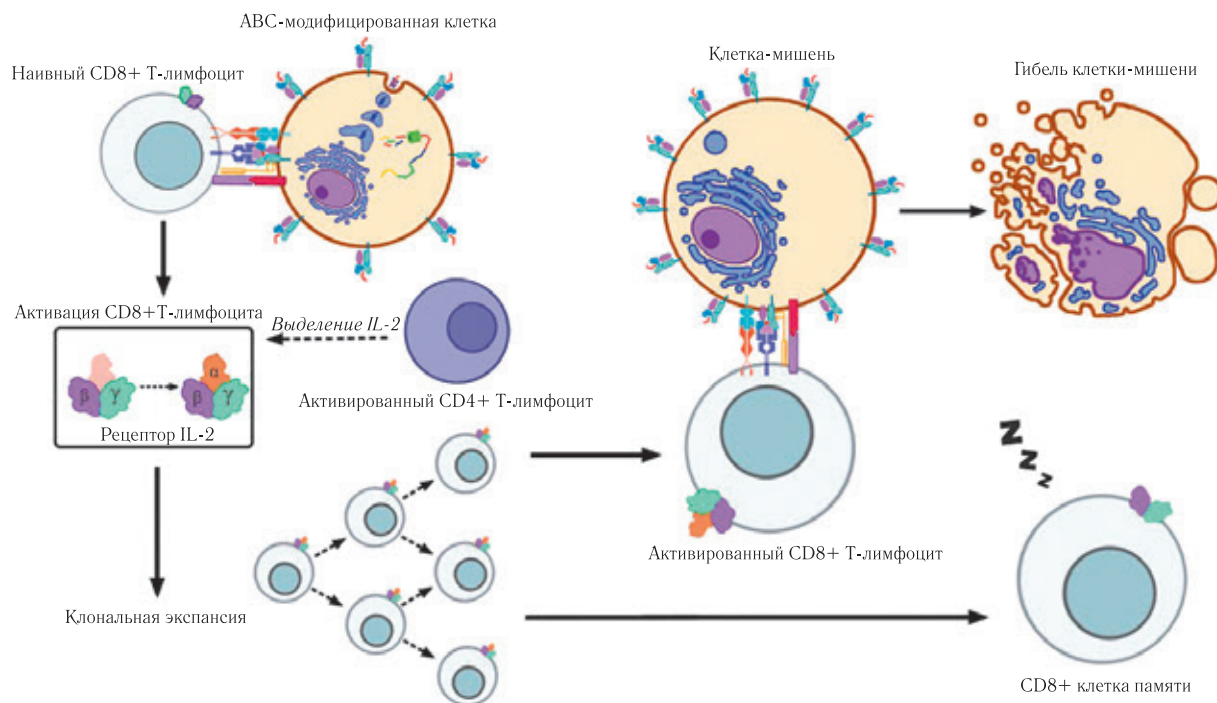


Рис. 4. Модель патогенеза реакции гиперчувствительности к абакавиру
Fig. 4. Model of the pathogenesis of hypersensitivity reaction to abacavir

модель патогенеза схематично изображена на рис. 4.

Иммунная система человека находится в постоянном взаимодействии с поступающими извне организма раздражителями, что в конечном итоге запускает ограниченные по интенсивности иммунные реакции, в которых принимают участие активированные классическим путем Т-хелперы. Более того, во взрослом возрасте иммунная система человека имеет клетки памяти к значимой части циркулирующих в популяции возбудителей, контакт с которыми также активирует иммунный каскад, который клинически может протекать бессимптомно. Если допустить, что специфичный к аутоэпиту активированный CD8-лимфоцит путем хемотаксиса переместится в ткань, в которой окажется активный Т-хелпер, то гипотетически становится понятным, каким образом возникает триггер развития РГЧ.

кой; успешная костимуляция; активация клональной экспансии этого Т-киллера находившимся рядом Т-хелпером. Вероятно, подобное сочетание событий происходит не у каждого пациента, чем можно обосновать наличие HLA-B*57:01-положительных пациентов без РГЧ. Этим же обстоятельством можно объяснить различие в сроках развития клинической симптоматики у пациентов с РГЧ к АВС.

В частности, скорее всего, у описываемого в клиническом случае пациента цитолизу подверглись в большей степени эндотелиоциты, что активировало внешний путь гемостаза, с последующим развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), обтурацией клубочков почек и дальнейшим острым почечным повреждением ренальной этиологии. Выраженность процесса ярко характеризовалась значениями лабораторных показателей. Так, показатели Д-димера превышали верхнюю границу нормы (ВГН) в 350 раз, мочевины — в 4 раза,

креатинина — в 6 раз. В связи с системностью микротромбоза страдали и другие органы-мишени. Поражение кишечника клинически проявлялось наличием жидкого стула с хлопьевидными примесями, болей в животе. Подобные проявления также могли быть связаны с микротромбозом. Эпителиоциты кишечника в связи с тромбогенной ишемией некротизировались, десквамируясь в просвет кишки. Повышение показателей тропонина-I в 4 раза, МВ-фракции КФК в 2 раза на фоне отсутствия зон гипокинеза, по данным эхокардиографии, свидетельствовали о вовлечении в патологический процесс кардиомиоцитов. Снижение показателей эритроцитов и гемоглобина возможно связать с системным тромбообразованием. Об этом могло свидетельствовать и увеличение АСТ до 12 ВГН, КФК до 5 ВГН.

Особый интерес вызывает динамика ПКТ, вступившая в некий диссонанс с клинико-лабораторной и инструментальной картиной. При поступлении в клинику значение ПКТ составляло 6,86 нг/мл, что характерно для сепсиса (или тяжелой бактериальной инфекции), однако по результатам обследования убедительных данных в пользу подобного состояния получено не было. Медицинским сообществом принято расценивать ПКТ как специфичный признак развития бактериальной инфекции, значение которого нарастает в ответ на стимуляцию органов-продуцентов бактериальными липополисахаридами (ЛПС), а также, в меньшей степени, в связи с действием медиаторов воспаления, таких как IL-6, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и прочих. Отмечается, что пиковых значений, при неизменяющемся уровне стимуляции, ПКТ достигает за 20–24 часа [16].

Таким образом, подобные значения ПКТ возможно обосновать тем, что зоны десквамаций эпителия кишечника могли выступать воротами для флоры кишечника, что в совокупности со схожим процессом в прочих органах и привело к подобным лабораторным результатам. Отсутствие выраженной клинической симптоматики в таком случае, возможно, было связано со своевременно начатой антибактериальной терапией. Более того, в рамках течения ВИЧ-инфекции описывается резкое снижение содержания Т-лимфоцитов в подслизистом слое эпителия кишечника, особенно T α 17, играющих главную роль в защите от проникновения бактерий кишечника, в результате чего происходит транслокация бактерий из просвета кишки и появление в кровяном русле бактериальных производных, обладающих провоспалительными свойствами, например, ЛПС [17, 18].

Однако подобная теория не может объяснить причин следующих событий. В момент поступления в клинику уровень лейкоцитов крови составлял $3,57 \times 10^9/\text{л}$ с содержанием нейтрофилов в 87,2%, что укладывалось в картину тяжелого сепсиса, но не соотносилось с клиническими данными, динамикой лабораторных показателей. Так, спустя трое суток уровень лейкоцитов крови составил $9,0 \times 10^9/\text{л}$, при 55% нейтрофилов.

Учитывая период полувыведения ($T^{1/2}$) ПКТ около одних суток [16], мы можем сделать вывод о том, что при отсутствии стимулирующих факторов нарастания ПКТ, его уровень будет снижаться приблизительно в 2 раза ежесуточно, что в действительности и случилось. Так, на вторые сутки лечения в клинике ПКТ составлял 4,49 нг/мл (уменьшение в 1,53 раза по сравнению с предыдущим днем), на третьи — 1,86 нг/мл (уменьшение в 2,4 раза), на четвертые — 0,68 нг/мл (уменьшение в 2,7 раза), на пятые сутки — 0,22 нг/мл (уменьшение в 3,1 раза). Подобная динамика математически доказывает отсутствие стимулирующих факторов значений ПКТ уже к исходу вторых суток госпитализации в клинику, что явным образом не укладывается в картину классически протекающего сепсиса.

Учитывая неоднозначность вышеизложенной модели, хотим заострить внимание на том факте, что в течение первых суток лечения в клинике произведена отмена АВС. Возможно, разрыв звеньев предлагаемой нами модели патогенеза РГЧ и стал причиной подобной выраженной положительной динамики, что свидетельствует о возможном наличии взаимосвязи нарастания ПКТ и развития РГЧ к АВС в частности. Другими исследователями также предполагается взаимосвязь повышения ПКТ и развития DRESS-синдрома [19, 20].

Заключение. Представленный клинический случай в очередной раз указывает на важность обязательного определения HLA-B*57:01 перед назначением АВС. Несмотря на достаточно редкую его встречаемость, отсутствие скрининга перед назначением этого препарата может приводить к РГЧ тяжелого течения, вплоть до летального исхода. Клинические проявления данного состояния разнообразны и характеризуются наличием лихорадки, кожной сыпи, поражением желудочно-кишечного тракта, печени, почек, респираторного тракта. Также имеет место прогрессирование симптомов и синдромов по мере продолжения приема препарата. В нашем исследовании у пациента отмечались общая слабость, боль в горле, заложенность носа,

редкий сухой кашель, затруднение дыхания, повышение температуры тела до 39,6° С, жидкий стул, увеличение шейных лимфатических узлов, снижение темпа диуреза, увеличение печени. По мере продолжения приема АВС состояние пациента прогрессивно ухудшалось. Лабораторные показатели соответствовали состоянию пациента. Сроки появления клинической симптоматики составили 24 дня, что полностью совпало с данными, описанными в научной литературе ранее.

Стоит обратить внимание на отсутствие характерного поражения кожного покрова. Большинство исследований демонстрирует появление SCAR-синдрома на фоне развития РГЧ к АВС. С учетом того, что патогенез РГЧ сложен и недостаточно изучен, возможна вариабельность симптоматики. Имеющийся псориаз, проявляющийся бляшками

розово-красного цвета, покрытых белыми чешуйками, вероятно повлиял на клинические проявления РГЧ со стороны кожи, что и явилось одной из особенностей данного клинического случая.

В Российских клинических рекомендациях указано обязательное проведение исследования на HLA-B*57:01 перед планируемым назначением АВС, которое практически полностью исключает формирование РГЧ. Кроме того, пациент должен быть предупрежден обо всех возможных реакциях на любой получаемый препарат с целью максимально быстрого и эффективного реагирования лечащего врача на возникшую ситуацию. И поэтому крайне важно неукоснительно следовать клиническим рекомендациям и инструкциям по применению препаратов с обязательным информированием пациентов о возможности их возникновения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mallal S., Nolan D., Witt C., Masel G., Martin A.M., Moore C., Sayer D., Castley A., Mamotte C., Maxwell D., James I., Christiansen F.T. Association Between Presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and Hypersensitivity to HIV-1 Reverse-transcriptase Inhibitor Abacavir // *Lancet*. 2002. Vol. 359. Iss 9308. P. 727–732. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07873-x.
2. Mallal S., Phillips E., Carosi G., Molina J.M., Workman C., Tomazic J., Jagel-Guedes E., Rugina S., Kozyrev O., Cid J.F., Hay P., Nolan D., Hughes S., Hughes A., Ryan S., Fitch N., Thorborn D., Benbow A., PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. Iss. 6. P. 568–579. doi: 10.1056/NEJMoa0706135.
3. Araujo C., Carvalho C., Souza Freire M., Yamaguti A., Scaff I., Souza F., Silvestre Silva F., Diaz R., Guerreiro da Silva I. Prevalence of Human Leukocyte Antigen HLA-B*5701 in HIV-1 Infected Individuals in Brazil // *Open Journal of Genetics*. 2014. Iss. 4. P. 56–62. doi: 10.4236/ojgen.2014.41008.
4. Туманов А.С., Лага В.Ю., Казеннова Е.В., Козырев О.А., Сотников В.П., Кулагин В.В., Тонких О.С., Хафизов К.М., Ульянина Н.И., Рахманова А.Г., Потемина Л.П., Цыбакова О.А., Вдовина В.Н., Ольшанский А.Я., Бобкова М.Р., Воронин Е.Е. Оценка распространенности аллеля HLA-B*5701 среди ВИЧ-инфицированных лиц на территории европейской части Российской Федерации // *Медицинская генетика*. 2010. Т. 9, № 8 (98). С. 36–39. [Tumanov A.S., Laga V.Ju., Kazennova E.V., Kozyrev O.A., Sotnikov V.P., Kulagin V.V., Tonkikh O.S., Khafizov K.M., Urjanina N.I., Rakhmanova A.G., Potyomina L.P., Tsybakova O.A., Vdovina V.N., Olshansky A.Ya., Bobkova M.R. Voronin E.E. The Prevalence of HLA-B*5701 Allele in European Part of Russian Federation. *Medical Genetics*, 2010, Vol. 9, No. 8 (98), pp. 36–39 (In Russ.).]
5. Schackman B.R., Scott C.A., Walensky R.P., Losina E., Freedberg K.A., Sax P.E. The Cost-effectiveness of HLA-B*5701 Genetic Screening to Guide Initial Antiretroviral Therapy for HIV // *AIDS*. 2008. Vol. 22. Iss. 15. P. 2025–2033. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283103ce6.
6. Hetherington S., McGuirk S., Powell G., Cutrell A., Naderer O., Spreen B., Lafon S., Pearce G., Steel H. Hypersensitivity Reactions During Therapy with the Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Abacavir // *Clinical Therapeutics*. 2001. Vol. 23. Iss. 10. P. 1603–1614. doi: 10.1016/s0149-2918(01)80132-6.
7. Saag M., Balu R., Phillips E., Brachman P., Martorell C., Burman W., Stancil B., Mosteller M., Brothers C., Wannamaker P., Hughes A., Sutherland-Phillips D., Mallal S., Shaefer M. Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High Sensitivity of Human Leukocyte Antigen-b*5701 as a Marker for Immunologically Confirmed Abacavir Hypersensitivity in White and Black Patients // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. Vol. 46. Iss. 7. P. 1111–1118. doi: 10.1086/529382.
8. Pathania V., Sinha A., Sood A., Kinra P., Das P., Sinha P., Shankar P. DRESS, the Maverick among SCARS: A Case Series-Based Review of Literature // *Medical journal, Armed Forces India*. 2023. Vol. 79. Iss. 3. P. 328–336. doi: 10.1016/j.mjaifi.2020.11.027.
9. Yoon J.H., Kim M., Jin S.J., Kim S.K., Lee S.H., Cheon J., Yun G.Y., Kim M.K., Ha J., Song Y.G. The First Case of Abacavir Hypersensitivity Associated with the HLA-B*57:01-Positive Allele in Korea // *Infection and Chemotherapy*. 2012. Vol. 44. Iss. 5. P. 399–402. doi: 10.3947/ic.2012.44.5.399.
10. Koech M.K., Ali S.M., Karoney M.J., Kigen G. Severe Abacavir Hypersensitivity Reaction in a Patient with Human Immunodeficiency Virus Infection: a Case Report // *Journal of Medical Case Reports*. 2022. Iss. 16. Art. 407. doi: 10.1186/s13256-022-03647-6.

11. Illing P., Vivian J., Dudek N., Kostenko L., Chen Z., Bharadwaj M., Miles J.J., Kjer-Nielsen L., Gras S., Williamson N.A., Burrows S.R., Purcell A.W., Rossjohn J., McCluskey J. Immune Self-Reactivity Triggered by Drug-modified HLA-peptide Repertoire // *Nature*. 2012. Iss. 486. P. 554–558. doi: 10.1038/nature11147.
12. Norcross M.A., Luo S., Lu L., Boyne M.T., Gomarteli M., Rennels A.D., Woodcock J., Margulies D.H., McMurtrey C., Vernon S., Hildebrand W.H., Buchli R. Abacavir Induces Loading of Novel Self-peptides into HLA-B*57:01: An Autoimmune Model for HLA-associated Drug Hypersensitivity // *AIDS*. 2012. Vol. 26. Iss. 11. P. F21–F29. doi: 10.1097/QAD.0b013e328355fe8f.
13. Ostrov D.A., Grant B.J., Pompeu Y.A., Sidney J., Harndahl M., Southwood S., Oseroff C., Lu S., Jakoncic J., de Oliveira C.A., Yang L., Mei H., Shi L., Shabanowitz J., English A.M., Wriston A., Lucas A., Phillips E., Mallal S., Grey H.M., Sette A., Hunt D.F., Buus S., Peters B. Drug Hypersensitivity Caused by Alteration of the MHC-presented Self-Peptide Repertoire // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. Vol. 109, Iss. 25. P. 9959–9964. doi: 10.1073/pnas.1207934109.
14. Voss S.D., Sondel P.M., Robb R.J. Characterization of the Interleukin 2 Receptors (IL-2R) Expressed on Human Natural Killer Cells Activated in Vivo by IL-2: Association of the p64 IL-2R Gamma Chain with the IL-2R Beta Chain in Functional Intermediate-Affinity IL-2R // *Journal of Experimental Medicine*. 1992. Vol. 176. Iss. 2. P. 531–541. doi: 10.1084/jem.176.2.531.
15. Trapani J. A., Smyth M. J. Functional Significance of the Perforin/Granzyme Cell Death Pathway // *Nature reviews. Immunology*. 2002. Vol. 2, No. 10. P. 735–747. doi: 10.1038/nri911.
16. Абельская И.С., Галицкая С.С., Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Трунова Н.А., Мельникова В.В., Конончук С.Н., Жуковская О.Ю. Прокальцитонин: использование в качестве биомаркера для диагностики и определения показаний к антибактериальной терапии. Обзор литературы // *Кардиология в Беларуси*. 2022. Т. 14, № 5. С. 632–641. [Abelskaya I., Galitskaya S., Kachanka E., Kozachenko M., Trunova N., Melnikova V., Kononchuk S., Zhukovskaya O. Procalcitonin: Use as a Biomarker for Diagnosis and Indications for Antibiotic Therapy. A Literature Review. *Cardiology in Belarus*, 2022, Vol. 14, No. 5, pp. 632–641 (In Russ.).] doi: 10.34883/PI.2022.14.5.009.
17. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2017. Т. 9. № 1. С. 22–35. [Simbirtsev A.S. Immunopathogenesis of and Prospects for Immunomodulatory Therapy for HIV Infection. Part 1. The General Aspects of Immunology and HIV. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*, 2017, Vol. 9, No. 1, pp. 22–35 (In Russ.).] doi: 10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-3518.
18. Ipp H., Zemlin A.E., Erasmus R.T., Glashoff R.H. Role of Inflammation in HIV-1 Disease Progression and Prognosis // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2014. Vol. 51. Iss. 2. P. 98–111. doi: 10.3109/10408363.2013.865702.
19. Bonaci-Nikolic B., Jeremic I., Nikolic M., Andrejevic S., Lavadinovic L. High Procalcitonin in a Patient with Drug Hypersensitivity Syndrome // *Internal Medicine*. 2009. Vol. 48. Iss. 16. P. 1471–1474. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2151.
20. Hubner S.T., Bertoli R., Ratz Bravo A.E., Schaeuble M., Haschke M., Scherer K., Ceschi A., Leuppi-Taegtmeier A.B. C-Reactive Protein and Procalcitonin in Case Reports of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome // *International Archives of Allergy and Immunology*. 2018. Vol. 176. Iss. 1. P. 44–54. doi: 10.1159/000487670.

Поступила в редакцию/Received by the Editor: 22.09.2024 г.

Авторство: вклад в концепцию и план исследования — М. А. Булыгин, К. В. Козлов, Ю. И. Буланьков. Вклад в сбор данных — М. А. Булыгин, В. Д. Шамигулов, К. Д. Кичеров. Вклад в анализ данных и выводы — М. А. Булыгин, К. Д. Кичеров, Д. В. Лавренчук, Д. М. Шахманов. Вклад в подготовку рукописи — М. А. Булыгин, А. А. Бойко, Ю. И. Ляшенко.

Сведения об авторах:

Булыгин Максим Алексеевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kotosupa@gmail.com; ORCID 0000–0003–1995–0092;

Кичеров Константин Дмитриевич — адъюнкт при кафедре инфекционных болезней Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kumbra@mail.ru; ORCID 0000–0002–4506–0926;

Шамигулов Валерий Давлетулович — старший ординатор инфекционного отделения федерального государственного бюджетного учреждения «1472 военно-морской клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации; 299001, Севастополь, Госпитальный спуск, д. 1; e-mail: valera.shamigulov.95@mail.ru; ORCID 0000–0002–0095–4379;

Лавренчук Дмитрий Вадимович — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры инфекционных болезней Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: lavr-d@mail.ru; ORCID 0000–0003–0577–4841;

Козлов Константин Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: kost-tiak@mail.ru; ORCID 0000–0002–4398–7525;

Шахманов Дмитрий Михайлович — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: dmitry.shakhmanov@yandex.ru;

Буланьков Юрий Иванович — доктор медицинских наук, доцент, заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов микробиологической лаборатории центра клинической лабораторной диагностики федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; профессор кафедры инфектологии Санкт-Петербургского медико-социального института; 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский пр., д. 72, лит А; e-mail: dr.bulankov@mail.ru; ORCID 0000–0001–9004–6907;

Бойко Александр Анатольевич — начальник медицинской службы — врач-специфизолог в/ч 64994; e-mail: dobrroezlo@mail.ru; ORCID 0009–0003–1687–7026;

Ляшенко Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академии имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: mister.lishenko@mail.ru.