

DOI: <https://doi.org/10.17816/C1635046>

# Новая номенклатура аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности

Н.В. Бычкова

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре на основе новой номенклатуры аллергических заболеваний, предложенной в 2023 году Европейской академией алергологов и клинических иммунологов, представлен современный взгляд на механизмы инициации и развития реакций гиперчувствительности в ответ на внешние триггеры. Подробно рассмотрена новая концепция гиперчувствительности, в которой систематизированы предыдущие классификации и обобщены вновь полученные данные об этиологии и механизмах развития воспалительных реакций в сопоставлении с различными вариантами иммунного ответа, опираясь на понятие фенотипов и эндотипов заболевания. Современная концепция аллергических реакций включает несколько типов — связанные с антителообразованием (I–III), клеточно-опосредованные (IVa–c) и концепцию Пихлера, тканезависимые, обусловленные дефектами эпителиального барьера и метаболически индуцированной иммунной дисрегуляцией (V–VI), а также прямую иммуновоспалительную реакцию на химические вещества (VII). В обновлённой классификации аллергических реакций указано, что и адаптивный, и врождённый иммунный ответ принимают активное участие в инициации и эффекторной фазе реакций гиперчувствительности. Очерчена роль регуляторных и эффекторных субпопуляций лимфоцитов и врождённых лимфоидных клеток при различных типах гиперчувствительности. Отмечена ведущая роль дисфункции эпителиального барьера при многих аллергических заболеваниях, а также влияние вирусной инфекции на их течение. Определено значение метаболической дисрегуляции и её воздействие на иммунный ответ. Из обновлённой номенклатуры аллергических реакций вытекает, что в основе развития одного и того же заболевания могут лежать несколько патофизиологических механизмов. Представляет интерес то, что большинство клеточных и гуморальных факторов участвуют при различных механизмах гиперчувствительности, что ещё раз подтверждает биологическую универсальность иммунного ответа. По мере ознакомления широкого круга лиц с новой концепцией и накопления клинических и экспериментальных данных обновлённая классификация типов гиперчувствительности будет способствовать теоретически обоснованному, корректному практическому подходу к профилактике аллергических заболеваний, улучшению их диагностики и лечения.

**Ключевые слова:** аллергия; воспаление; гиперчувствительность; иммунный ответ.

## Как цитировать:

Бычкова Н.В. Новая номенклатура аллергических заболеваний и реакций гиперчувствительности // Цитокины и воспаление. 2024. Т. 21, № 1. С. 5–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/C1635046>

DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci635046>

# New nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions

Nataliya V. Bychkova

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

## ABSTRACT

The review presents the current understanding of the mechanisms of initiation and development of hypersensitivity reactions triggered by external factors, based on the new 2023 nomenclature of allergic diseases proposed by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. It details the new concept of hypersensitivity, which systematizes previous classifications and summarizes the new data on the etiology and mechanisms of inflammatory reactions in comparison with diverse immune response variants, based on the concept of disease phenotypes and endotypes. The today's concept of allergic reactions covers several types: those associated with antibody formation (I–III), cell-mediated reactions (IVa–c) and the Pichler concept, tissue-dependent ones caused by the epithelial barrier defects and metabolism-induced immune dysregulation (V–VI), and direct immunoinflammatory reactions to chemicals (VII). In the updated classification, both adaptive and innate immune responses actively participate in initiation and effector phases of the hypersensitivity reactions. The review highlights the role of regulatory and effector lymphocyte subpopulations and innate lymphoid cells in various types of hypersensitivity. It also reports a pivotal role of epithelial barrier dysfunction in many allergic diseases and the effect of viral infections on their courses. The significance of the metabolic dysregulation and its impact on the immune response is emphasized. According to the nomenclature of allergic reactions, several pathophysiological mechanisms may underlie the development of a same disease. Notably, various hypersensitivity mechanisms involve most cellular and humoral factors, reaffirming the universal biological nature of immune response. As awareness of the new concept grows and clinical and experimental data accumulate, the updated classification of the hypersensitivity types will contribute to a theoretically substantiated and practically effective framework for the prevention, accurate diagnosing, and improved treatment of allergic diseases.

**Keywords:** allergy; inflammation; hypersensitivity; immune response.

## To cite this article:

Bychkova NV. New nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions. *Cytokines and Inflammation*. 2024;21(1):5–21. DOI: <https://doi.org/10.17816/Ci635046>

## ВВЕДЕНИЕ

Аллергические заболевания вызываются сложным взаимодействием генетических, эпигенетических и средовых факторов. Расширяющийся с каждым годом спектр аллергенов, в том числе промышленных, изменение климата, увеличение количества и изменение качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, применение новых искусственно созданных материалов, а также снижение разнообразия кишечной микрофлоры приводят к неуклонному росту количества пациентов с аллергическими заболеваниями. По данным Всемирной организации здравоохранения, аллергия занимает третье место в мире после сердечно-сосудистой и онкопатологии, что свидетельствует о важности этой медико-социальной проблемы.

Ввиду широкой распространённости и высокой социальной значимости аллергических заболеваний в популяции необходима адекватная диагностика и корректная терапия пациентов с данной патологией, что невозможно без понимания патофизиологических основ протекания этих реакций.

Термин «гиперчувствительность» впервые был введён в 1951 году Ф. Геллом и И. Хинде в отношении туберкулиновой реакции [1]. В 1968 году Ф. Гелл и Р. Кумбс [2] определили гиперчувствительность как нежелательную, неприятную или повреждающую реакцию на какое-либо вещество экзогенного или эндогенного происхождения, возникающую в результате чрезмерной активации адаптивного иммунного ответа, и охарактеризовали 4 механизма реакций. Гиперчувствительность вызывает объективно воспроизводимые симптомы, инициируемые воздействием определённого раздражителя в дозе, переносимой нормальными субъектами. При ответе на эндогенные триггеры возникают аутоиммунные реакции. Согласно современным представлениям, аллергия — аномальная или чрезмерная реакция на экзогенные раздражители, которая включает в себя различные типы реакций гиперчувствительности (РГ) с участием антител, иммунных клеток, тканевых и/или метаболических механизмов и приводит к развитию респираторных, кожных, глазных, гастроинтестинальных и других симптомов, включая анафилаксию [1]. В качестве экзогенных триггеров РГ выступают пищевые, лекарственные, бытовые, эпидермальные аллергены, аэроаллергены.

Современная концепция гиперчувствительности и новая номенклатура аллергических заболеваний предложены Европейской академией алергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ) в 2023 году [1]. В позиционном документе сделана попытка систематизировать предыдущие классификации и обобщить вновь полученные данные об этиологии и механизмах развития РГ в сопоставлении с различными вариантами иммунного ответа, опираясь на понятие фенотипов и эндотипов заболевания. В новой классификации подчёркнуто участие в реакциях факторов врождённого иммунитета, а количество возможных механизмов повреждения ткани в ответ на какой-либо внешний

триггер расширено до 9 (7 типов с 3 подтипами). Аллергические реакции включают связанные с антителообразованием (I–III), клеточно-опосредованные (IVa–c) и концепцию Пихлера, тканезависимые, обусловленные дефектами эпителиального барьера и метаболически индуцированной иммунной дисрегуляцией (V–VI), а также прямую иммуновоспалительную реакцию на химические вещества (VII) [1].

Создание обновлённой концепции гиперчувствительности было связано с рядом причин. С развитием в конце XX века знаний о врождённом иммунитете взгляд учёных на механизмы инициирования и развития РГ претерпел значительные изменения, что объясняется несколькими моментами. Во-первых, РГ стали рассматривать не только как вторичный иммунный ответ с помощью эффекторных механизмов предварительно сенсibilизированного организма (который осуществляется, как правило, клетками адаптивного иммунитета), но также был охарактеризован этап возникновения сенсibilизации. Во-вторых, при этом на начальном этапе было доказано обязательное участие клеток врождённого иммунитета (дендритные клетки, моноциты, макрофаги и др.) в представлении антигена, результатом которого будет достижение толерантности либо развитие иммунного ответа при возникновении сенсibilизации. В-третьих, были охарактеризованы некоторые рецепторы эффекторных клеток врождённого иммунитета (тучные клетки, базофилы), через которые осуществляется сигналинг для их активации без участия лимфоцитов адаптивного иммунитета и иммуноглобулинов различных классов с целью развития РГ на ряд лекарственных препаратов.

Проблемы диагностики для профилактики и лечения РГ обусловлены тем, что, с одной стороны, схожие клинические проявления могут иметь в основе различные патогенетические механизмы, а с другой стороны, клинические симптомы, ответ на терапию и исход заболевания значительно зависят от особенностей состояния пациента. Наличие острых и хронических соматических и психических заболеваний человека, необходимая в связи с этим терапия, генотипическое и фенотипическое разнообразие в популяции, особенности образа жизни людей, включая питание, физическую активность, наличие вредных привычек, существование кофакторов аллергии — всё это вносит вклад в возникновение, интенсивность и длительность индивидуальной клинической симптоматики и должно приниматься во внимание при назначении специфической терапии.

В свете новых представлений для стратификации пациентов с различной алергопатологией были идентифицированы фенотипы и эндотипы аллергических заболеваний для постепенного перехода от описания клинической картины, ориентированной на симптомы, к выявлению биомаркеров и сложных патогенетических и метаболических путей. Фенотипы и эндотипы заболеваний на основании определения различных патофизиологических механизмов к настоящему моменту описаны для астмы, аллергического ринита, хронического риносинусита, инсектной [1], лекарственной и пищевой аллергии [3].

## ФЕНОТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Фенотипы патологических состояний описывают на основе времени проявления симптомов заболевания (с немедленным (1–6 ч) или замедленным (более 6 ч) началом), тяжести заболевания (лёгкое, среднее, тяжёлое, тяжёлое комбинированное заболевание), его продолжительности (острое или хроническое, интермиттирующее или персистирующее), временного характера (сезонное или круглогодичное), контроля заболевания (контролируемое или неконтролируемое), выявления триггера (аллерген, инфекционный агент, лекарственное средство и т.д.), ответа на специфическое лечение (например, чувствительность к стероидам или отсутствие ответа на них). В основу фенотипа заболевания также может быть положено уточнение локализации повреждения (например, реакции с изолированным поражением одного или системным поражением нескольких органов). Дополнительные фенотипы могут быть основаны на общих сопутствующих заболеваниях.

## ЭНДОТИПЫ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Эндоотипы выделяют на основании патофизиологических механизмов повреждения тканей. В табл. 1 представлены 7 типов аллергических реакций согласно обновлённой классификации EAAACI, выделенных на основании механизмов их протекания с указанием основных клеточных, гуморальных факторов и примеров заболеваний, идущих по этому типу РГ.

### Тип I

Тип I — немедленные реакции с участием В-лимфоцитов и плазмочитов, синтезирующих аллерген-специфический IgE, Т-лимфоцитов 2-го типа (связанных также с реакциями IVb), тучных клеток, базофилов (рис. 1). IgE-зависимые реакции типа I возникают у пациентов с аллергическим ринитом и риноконъюнктивитом, астмой, атопическим дерматитом, острой крапивницей/ангионевротическим отёком, пищевой, лекарственной, инсектной аллергией (см. табл. 1).

Фаза сенсibilизации наступает после первого контакта с аллергеном. При его поступлении через барьерные ткани происходит активация врождённых лимфоидных клеток под воздействием аларминов, которые синтезируются эпителиальными клетками (TSLP, IL-25, IL-33). Врождённые лимфоидные клетки 2-го типа ILC2 начинают продуцировать IL-5 и IL-13, которые активируют антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги). Перемещаясь в регионарные лимфатические узлы, дендритные клетки процессируют и представляют на поверхностной мембране пептиды аллергена, связанные с главным комплексом

гистосовместимости II класса (MHC класса II), наивным Т-хелперам, направляя их дифференцировку по пути Т-хелперов 2-го типа (Th2). Параллельно происходит дифференцировка наивных Т-клеток в Т-цитотоксические клетки 2-го типа (Tc2). Th2 и фолликулярные Т-хелперы в зародышевых центрах лимфатических узлов посредством цитокинов (IL-4, IL-21) и костимулирующих сигналов (CD40L) помогают В-лимфоцитам переключиться с синтеза IgM или IgG1 на IgE. IgE является липофильным иммуноглобулином, достаточно быстро он связывается со своим высокоаффинным рецептором FcεRI, который с высокой плотностью экспрессируется на тучных клетках и базофилах. Фаза сенсibilизации заканчивается накоплением в тканях и периферической крови сенсibilизированных, т.е. экспрессирующих на мембране комплекс IgE–FcεRI, тучных клеток и базофилов. Цитокины, продуцируемые ILC2, могут дополнительно способствовать местному ремоделированию тканей, усиливая хроническое воспаление и повреждение тканей в случаях постоянного воздействия аллергена.

У многих сенсibilизированных лиц клинические признаки не проявляются. Ключевым фактором в развитии аллергического воспаления выступает нарушение регуляции — одной из основополагающих функций иммунной системы. Выявление в последние годы регуляторных клеток среди всех популяций лимфоцитов (Т-, В-, НК-клетки, ILC) подтверждает сложный и многообразный характер иммунных взаимодействий при различной, в том числе аллергической, патологии.

Среди всех популяций регуляторных клеток наиболее изучены Т-регуляторные клетки. Показано, что они ингибируют иммунный ответ 2-го типа, характерный для аллергических заболеваний [4]. Они негативно влияют на Т-лимфоциты 2-го типа, врождённые лимфоидные клетки 2-го типа, плазмочиты, синтезирующие IgE, при этом индуцируя толерогенные дендритные клетки, регуляторные В-клетки и плазмочиты, синтезирующие IgG4.

Среди Т-лимфоцитов описаны как минимум 7 подмножеств регуляторных клеток [4, 5] — естественные (nTreg), индуцибельные (iTreg), индуцибельные костимулирующие (ICOS+Tregs), Tr1, CD8+Treg, продуцирующие IL-17 Treg и фолликулярные регуляторные Т-хелперы. Предполагают, что отдельные популяции могут участвовать в сдерживании аллергического воспаления. Нарушенное соотношение фолликулярных эффекторных Т-хелперов и фолликулярных регуляторных Т-хелперов, вызванное избыточной активацией первых и дефицитом вторых, может представлять собой общий признак аллергических заболеваний [5].

После фазы сенсibilизации при повторном поступлении аллергена запускается эффекторная фаза. В результате взаимодействия аллергена с комплексом IgE–FcεRI через специфический IgE происходит перекрёстная сшивка нескольких рецепторов, что запускает каскад активации в эффекторных клетках. Активированные тучные

Таблица 1. Типы аллергических реакций (по [1] с изменениями)  
Table 1. Types of allergic reactions (according to [1], as amended)

Тип I немедленный	Воспалительный иммунный ответ					Прямой ответ
	Антительные механизмы		Клеточные механизмы			
	Тип II цитотоксический	Тип III иммунокомплексный	Тип IVa T1	Тип IVb T2	Тип IVc T17	
В-клетки, Тх2, тучные клетки, базофилы	В-клетки, нейтрофилы, макрофаги, NK-клетки	В-клетки, нейтрофилы, макрофаги, моноциты, тучные клетки, базофилы, тромбоциты	Тх1, ILC1, Тс1, NK-клетки, макрофаги	Тх2, ILC2, Тс2, NKТ-клетки, макрофаги, В-клетки, эозинофилы, тучные клетки, базофилы	Тх17, ILC3, Тс17, нейтрофилы	Базофилы, тучные клетки
IgE, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13	IgM, IgG, комплемент	IgM, IgG, комплемент	IFN-γ, TNF, гранзим В, перфорин	IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31	IL-17, IL-22, IL-23	Комплемент, медиаторы аллергического воспаления
АР, АРК, астма, АД, крапивница, ангионевротический отёк, пищевая, инсектная, лекарственная аллергия	Лекарственно-индуцированные цитопении	Лекарственно-индуцированные васкулиты, реакция Артюса, гиперчувствительный пневмонит	Контактный дерматит, пневмониты, целиакия, астма, АР, АРК, АД, хронический риносинусит, лекарственная аллергия (TEN, SJS, мультиформная эритема)	Астма, АР, хронический риносинусит, АД, пищевая аллергия, эозинофильный эзофагит, лекарственная аллергия (DRESS)	Астма, АР, АРК, хронический риносинусит, АД, FPIES, эозинофильный эзофагит, целиакия	Идиосинкротические реакции, аспирин-зависимые респираторные заболевания

Примечание. Сокращения: АР — аллергический ринит; АРК — аллергический риноконъюнктивит; АД — атопический дерматит; TEN — токсический эпидермальный некролиз; SJS — синдром Стивенса–Джонсона; DRESS — тяжёлая лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами; AGEP — острый генерализованный экзантематозный пустикулёз; FPIES — синдром энтероколита, вызванного пищевым белком; Ig (E, M, G) — иммуноглобулин (типа E, M, G); IL — интерлейкин; IFN-γ — интерферон γ; TNF — фактор некроза опухоли; TSLP — тимический стромальный лимфопоэтин; ILC1/2/3 — врождённые лимфоидные клетки типа 1/2/3; NK-клетки — натуральные киллеры; NKТ-клетки — натуральные Т-клетки; T1/2/17 — T-хелперы типа 1/2/17.

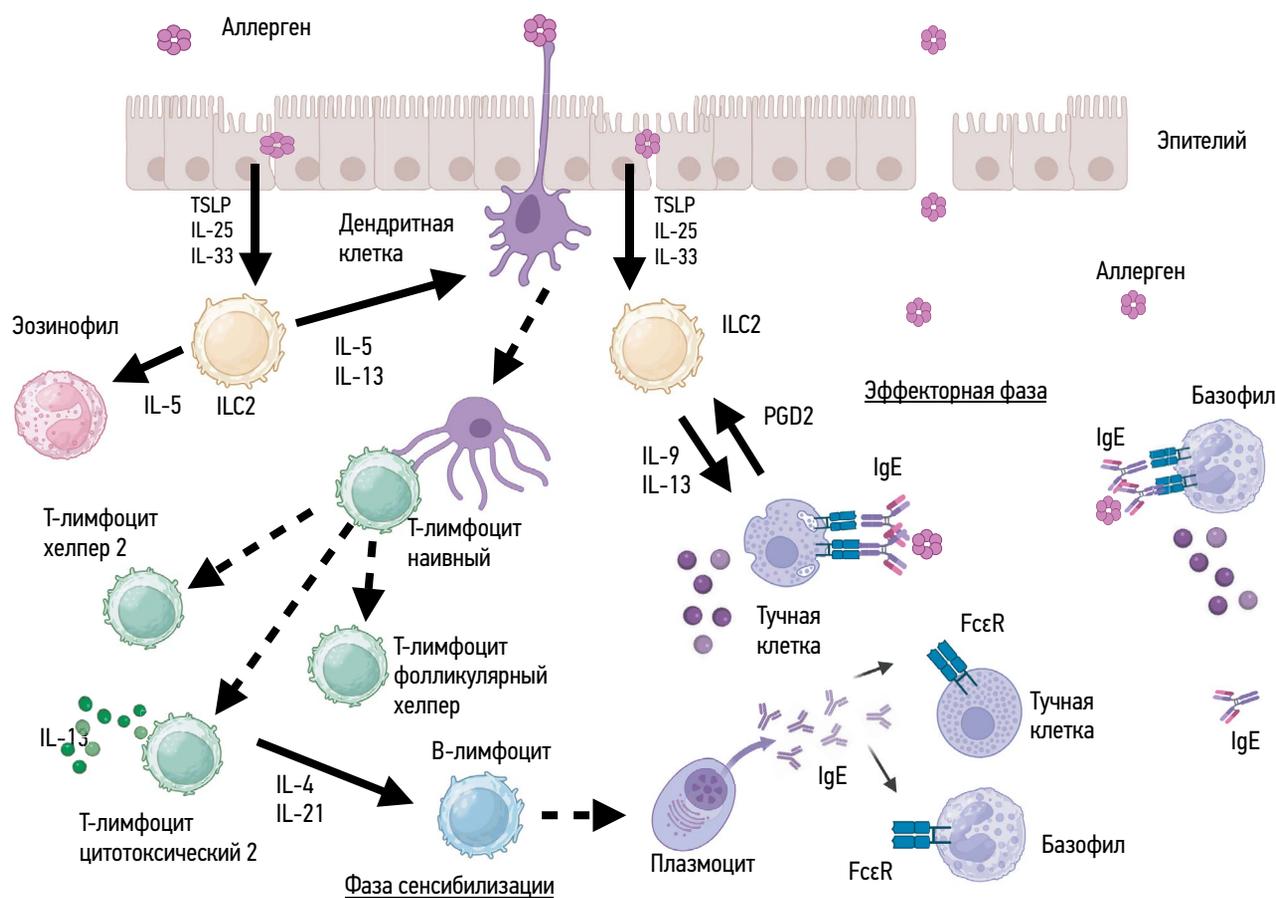


Рис. 1. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу I. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/f41k647>

Fig. 1. Scheme of development of type I hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/f41k647>

клетки и базофилы высвобождают цитокины, лейкотриены, триптазу, гистамин и другие медиаторы воспаления, вызывающие симптомы аллергии — расширение сосудов, сокращение мышц бронхов, стимуляцию чувствительных нервов и усиление секреции слизи. IL-9 и IL-13, синтезируемые ILC2, дополнительно активируют тучные клетки в тканях и способствуют их дегрануляции. Кроме того, тучные клетки могут активироваться другими стимулами, не связанными с IgE, что подробно будет описано в разделе, посвящённом типу VII ПГ. IL-5, продуцируемый ILC2 и Th2, способствует притоку в ткани эозинофилов. Эозинофилы играют значительную роль в персистенции воспаления, задействуя механизмы, связанные с гиперчувствительностью типа IVb. Таким образом, взаимодействие процессов, связанных с типами I и IVb, особенно важно для хронической фазы ПГ.

Классическими аллергенами, инициирующими гиперчувствительность типа I, являются пыльца (деревьев, трав и сорняков), клещи домашней пыли, тараканы, споры плесневых грибов, эпителий, перхоть, слюна и моча животных (например, кошек, собак, хомяков, морских свинок, лошадей), яды насекомых (например, пчелы, осы, муравья), пищевые продукты (например, молоко, яйца, рыба, моллюски, соя, пшеница и другие злаки, фрукты,

овощи, арахис, орехи), латекс, лекарства (например, пенициллин и другие бета-лактамы антибиотики, инсулин, моноклональные антитела), сыворотки и вакцины.

Полные аллергены непосредственно распознаются дендритной клеткой. Многие лекарственные препараты в связи с небольшими размерами являются гаптенами и вызывают иммунный ответ только после ковалентного соединения со свободными белками плазмы (особенно модифицированными в результате воспалительной реакции в организме) или мембрано-ассоциированными белками с образованием нового антигена (аллергена). Они проходят процессинг, презентуются антигенпредставляющими клетками вместе с нерестриктированными молекулами МНС Т- и В-лимфоцитам для запуска иммунного ответа.

Единственным патогенетически обоснованным методом лечения большинства IgE-зависимых аллергических заболеваний является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ). Она должна проводиться в течение ряда лет, обеспечивая поступление в организм высоких концентраций аллергенов. Аналогично АСИТ существует практика достижения толерантности к лекарствам с помощью процедуры десенсибилизации, которая способна вызвать временное гипоактивное состояние путём введения необходимого препарата от субоптимальных

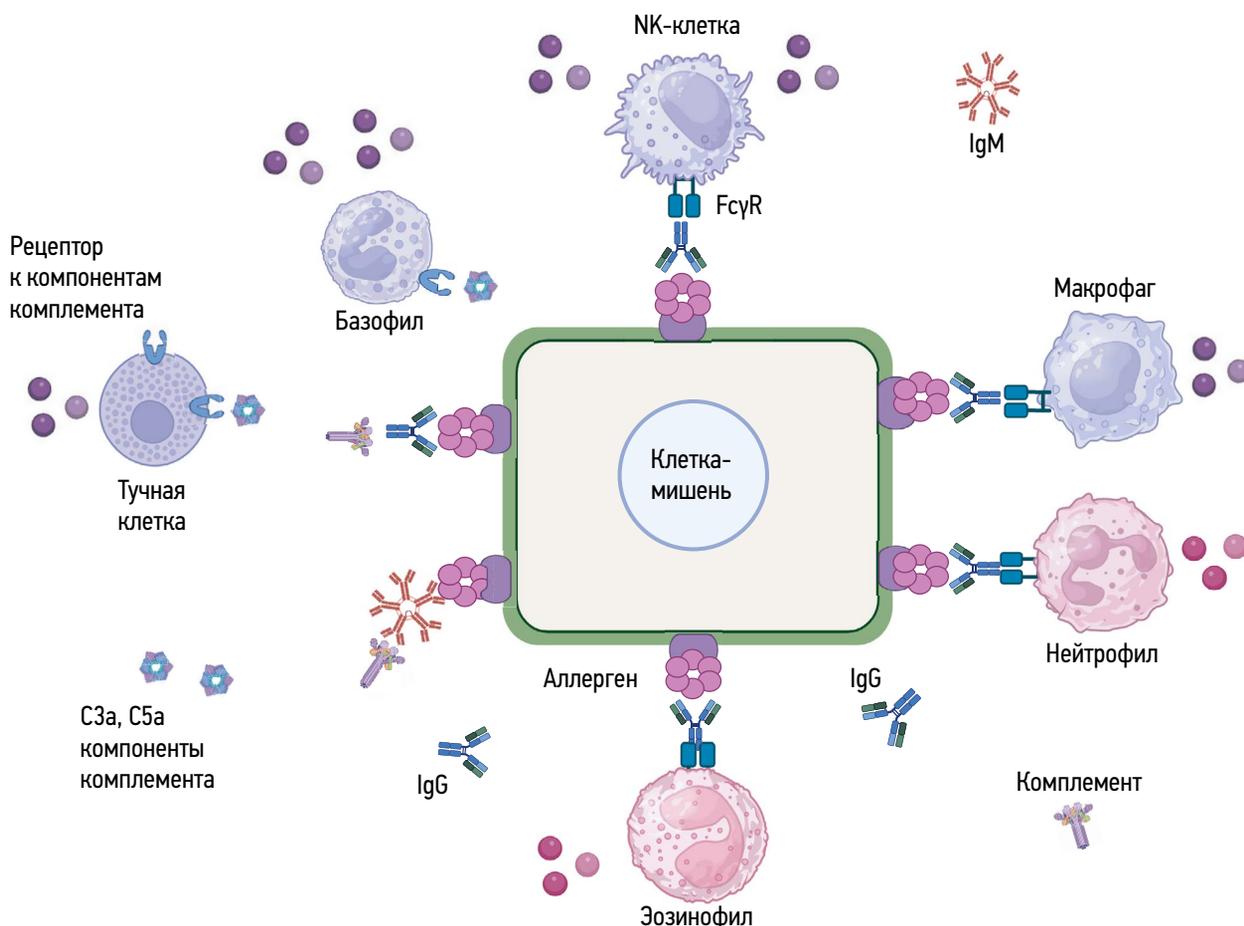
концентраций до требуемой дозировки. В случае эффективности терапии достигается длительный положительный эффект. Десенсибилизирующая иммунотерапия может переключить иммунный ответ T2, который благоприятствует синтезу IgE, на ответ T1 или Treg, которые поддерживают синтез других иммуноглобулинов, таких как IgA и IgG4 [6]. Иммунный ответ T1 или Treg связан с переключением классов иммуноглобулинов, опосредуемым различными цитокинами, такими как IFN- $\gamma$ , IL-10 и TGF- $\beta$ . IgA и IgG4 могут конкурировать с IgE за связывание аллергена, не вызывая активации тучных клеток или базофилов. IgA в секрете слизистых оболочек может нейтрализовать биологическую активность аллергенов, связываясь с ними, не допуская развития иммунного ответа [7].

**Тип II**

Тип II — клеточная цитотоксичность. Среди аллергических РГ такой механизм характерен для реакций, вызванных лекарственными средствами, которые считаются причиной аллергических цитопений (см. табл. 1). Лекарственный препарат взаимодействует с белками поверхностной мембраны эритроцитов, тромбоцитов или, реже, других клеток, затем к этому комплексу присоединяются

иммуноглобулины классов IgG и/или IgM (рис. 2). Механизмы сенсibilизации, приводящие к синтезу специфических иммуноглобулинов, неясны и могут быть связаны с молекулярной мимикрией. В реакциях антителозависимой клеточной цитотоксичности задействованы макрофаги, нейтрофилы, NK-клетки, эозинофилы, экспрессирующие рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов Fc $\gamma$ R.

В результате рецепторного взаимодействия происходит фагоцитоз или цитоллиз клетки-мишени по нескольким механизмам (апоптоз, некроптоз, пироптоз) с участием перфоринов и гранзимов NK-клеток, литических ферментов, активных форм кислорода, главного щелочного белка эозинофилов. Эти молекулы синтезируются нейтрофилами, макрофагами, эозинофилами. Базофилы и тучные клетки также участвуют в развитии аллергического воспаления, дегранулируя в результате активации через рецепторы к компонентам комплемента C3a и C5a с высвобождением ряда медиаторов (лейкотриены, простагландины и др.). Помимо участия эффекторных клеток в разрушении опсонизированных антителами клеток-мишеней, возможна активация факторов системы комплемента по классическому пути со сборкой в дальнейшем мембраноатакующего комплекса и лизиса клеток-мишеней осмотическим шоком.



**Рис. 2.** Схема развития реакций гиперчувствительности по типу II. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/k54w444>  
**Fig. 2.** Scheme of development of type II hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/k54w444>

### Тип III

Тип III — иммунокомплексное воспаление. Имеет много общих черт с типом II РГ и отличается главным образом тем, что аллерген является растворимым и его комплекс с иммуноглобулинами IgG или IgM не фиксирован на клетках-мишенях, а перемещается свободно с током крови. Аналогично реакциям типа II не совсем понятны механизмы формирования сенсibilизации, приводящие к синтезу специфических иммуноглобулинов. Помимо некоторых аутоиммунных заболеваний (например, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) по этому механизму развиваются гиперчувствительный пневмонит (ранее называемый экзогенным аллергическим альвеолитом), лекарственно-индуцированный васкулит, сывороточная болезнь, реакция Артюса (см. табл. 1). Увеличение количества иммунных комплексов может происходить в результате снижения клиренса при несостоятельности функции моноцитарно-макрофагальной системы или увеличения их продукции, например, при хронических инфекциях, аутоиммунных или неопластических процессах. Иммунные комплексы с током крови перемещаются по сосудам и осаждаются на эндотелии в мелких капиллярах различных тканей — в синовиальной оболочке суставов, клубочках почек, альвеолах лёгких, где ток крови замедлен (рис. 3). Это приводит к увеличению проницаемости сосудов с привлечением воспалительных клеток врождённого иммунитета, а также воспалению и повреждению

тканей в результате активации системы комплемента (как в сосудах, так и в тканях).

Клеточные механизмы цитотоксичности включают участие нейтрофилов, моноцитов, макрофагов, NK-клеток, взаимодействующих с комплексом антиген–антитело через FcγR. Следует отметить роль базофилов и тучных клеток, которые активируются через рецепторы к компонентам комплемента, например к анафилатоксину C5a, и при дегрануляции высвобождают провоспалительные медиаторы. Дополнительный вклад в воспалительную реакцию вносят активированные тромбоциты. Гуморальными повреждающими факторами являются активные формы кислорода, литические ферменты, факторы системы комплемента, образующие мембраноатакующий комплекс. Каскад событий может в конечном итоге привести к местному фибриноидному некрозу с ишемией, тромбозу и васкулиту.

### Тип IV

Тип IV — гиперчувствительность замедленного типа. Опосредуется главным образом участием сенсibilизированных аллергеном Т-лимфоцитов памяти и характеризуется более длительным временем от воздействия аллергена до развития клинической симптоматики. Возможно, что определённое участие в иницировании замедленных реакций может иметь молекулярная мимикрия между антигенами инфекционных агентов и аллергенами, особенно при лекарственных РГ.

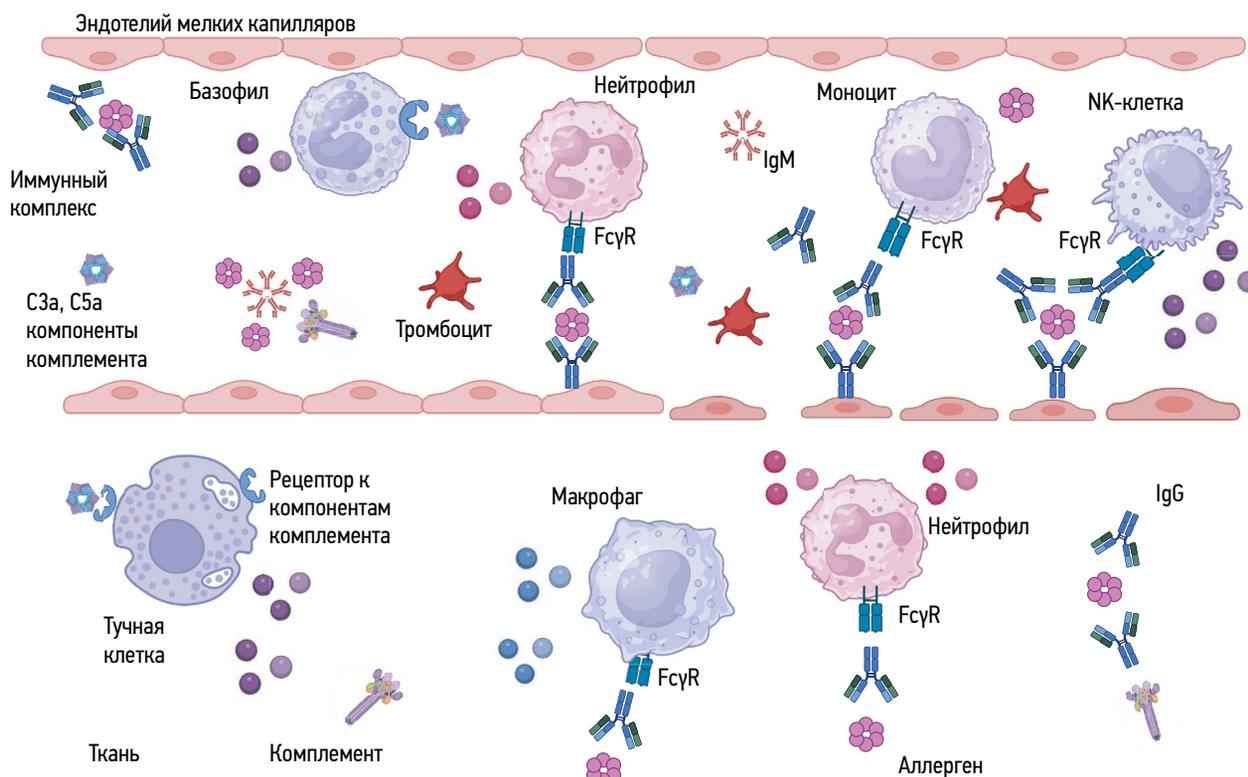


Рис. 3. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу III. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024)

<https://BioRender.com/p26h685>

Fig. 3. Scheme of development of type III hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024)

<https://BioRender.com/p26h685>

На основании участия в РГ Т-лимфоцитов различных субпопуляций (Т1, Т2, Т17) реакции типа IV разделили на 3 подтипа — IVa, IVb, IVc. Отдельно предложена р-і-концепция, представленная Пихлером для объяснения относительно быстрых, но опосредованных Т-лимфоцитами реакций на лекарственные средства.

### Тип IVa — иммунный ответ Т1

В РГ принимают участие Тх1, ILC1, Тс1, NK-клетки, макрофаги. По этому механизму развиваются аллергический контактный дерматит, гиперчувствительный пневмонит, целиакия. Реакции типа IVa также могут быть существенными для некоторых эндотипов астмы, аллергического ринита, риноконъюнктивита и дерматита, хронического риносинусита, некоторых видов лекарственной аллергии (токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса–Джонсона, мультиформная эритема) (см. табл. 1).

После взаимодействия с аллергеном или комплексом гаптен–модифицированный собственный белок антиген–представляющая клетка мигрирует в лимфоузел, презентирует антиген наивным Т-лимфоцитам, стимулируя дифференцировку клеток Т1 (рис. 4). Непосредственно в органе–мишени Тх1 активируются цитокинами IL-12,

IL-23 и IFN-γ и, в свою очередь, усиливают активацию Тс1. Например, целиакия, развивающаяся при употреблении пшеницы и других злаков у людей с генетической предрасположенностью, опосредуется глиадин-специфичными клетками Т1, вызывающими воспаление кишечника в результате стимуляции плазмочитов к синтезу иммуноглобулинов классов А и G. Синтез аутоантител широкого спектра — к тканевой транслугутиназе, дезаминированным пептидам глиадина, эндомиозию — приводит к повреждению ворсинок кишечника, что позволяет рассматривать целиакию как смешанное аутоиммунно-аллергическое заболевание.

Длительно живущие Т-лимфоциты памяти, синтезируя IFN-γ и TNF, способствуют образованию гранулём, фиброзу тканей, синтезу IgG1 и IgG3 плазмочитами и активации Тс1 и NK-лимфоцитов. Эти популяции клеток участвуют в повреждении тканей несколькими механизмами, включая апоптоз клеток по перфорин–гранзимовому пути и др. Например, при бронхиальной астме основным способом апоптоза эпителия бронхов является путь TNF–TNFR [8]. Дополнительному усилению иммунного ответа на аллерген может способствовать вирусная инфекция, поддерживающая тип ответа Т1. Было показано [1], что Тс1, которые

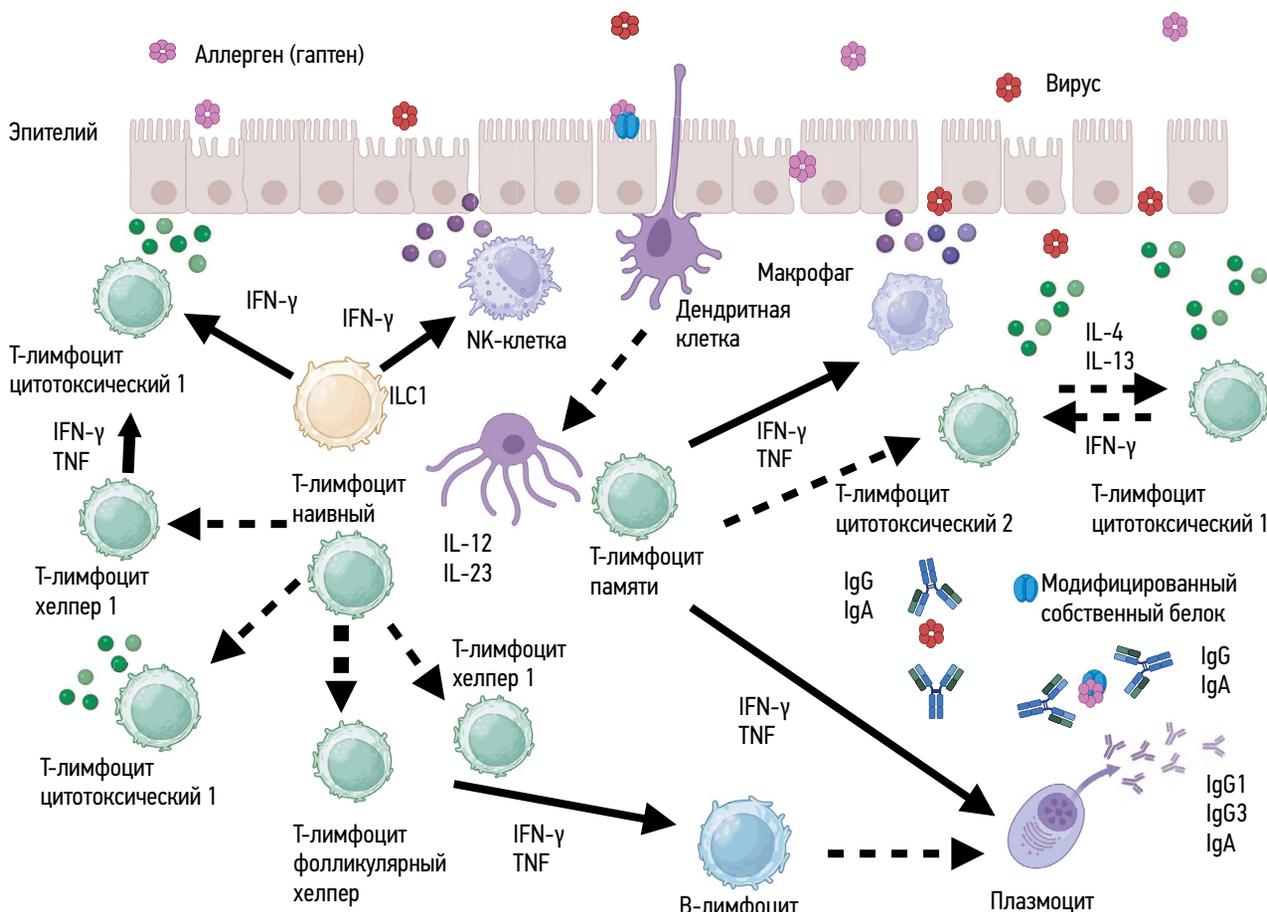


Рис. 4. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу IVa. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024)

<https://BioRender.com/h27c520>

Fig. 4. Scheme of development of type IVa hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024)

<https://BioRender.com/h27c520>

игают решающую роль в противовирусной иммунной защите, также могут запускать хроническое аллергическое воспаление и ремоделирование тканей. Риновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа, вирус парагриппа или коронавирусы активируют клетки Тс1, которые продуцируют IFN- $\gamma$ , перфорин и гранзим В, что приводит к повреждению тканей, а также может вызывать гиперреактивность дыхательных путей. Выявлена пластичность Т-цитотоксических лимфоцитов: в присутствии IL-4 эти клетки могут менять профиль экспрессии генов, переходить из Тс1 в Тс2 с переключением синтеза IFN- $\gamma$  на продукцию IL-4 и IL-13, что было показано у пациентов с бронхиальной астмой [9]. Существует мнение, что CD8<sup>+</sup> Т-резидентные клетки памяти ответственны за развитие обострений при экземе, аллергическом контактном дерматите и РГ на лекарства [10]. В исследовании [11] было показано, что увеличение в периферической крови Т-лимфоцитов иммунного ответа 2-го типа с фенотипом CD45RA-CD3+CD294+CD2+CD5+CD7+CD27+CD28+CCR7-, который соответствует Т-клеткам эффекторной памяти, способствует развитию, поддержанию и обострению аллергического воспаления с участием различных, в том числе и клеточных, механизмов. Усиление иммунного ответа поддерживается клетками врождённого иммунитета — ILC1 и активированными макрофагами M1.

Они высвобождают различные медиаторы воспаления, такие как активные формы кислорода, протеазы и провоспалительные цитокины, способствуя повреждению тканей в месте воздействия антигена, что приводит к клиническим проявлениям гиперчувствительности типа IVa.

### Тип IVb — иммунный ответ T2

Основными клетками-эффекторами при этом типе гиперчувствительности являются эозинофилы, которые способствуют длительно персистирующему хроническому воспалению. В иницировании и поддержании воспалительной реакции также принимают участие Тх2, ILC2, Тс2, NKT-клетки, субпопуляция макрофагов, В-лимфоциты, тучные клетки, базофилы, дендритные клетки.

Тип IVb лежит в основе хронического аллергического воспаления при T2-эндотипе бронхиальной астмы, аллергическом рините и риноконъюнктивите, хроническом риносинусите, atopическом дерматите, пищевой аллергии (как опосредованной IgE, так и не-IgE-зависимой), эозинофильном эзофагите, а также лекарственной аллергии, а именно DRESS-синдроме — тяжёлой лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (см. табл. 1).

Многие этапы развития гиперчувствительности типа IVb (рис. 5) имеют сходство с таковыми при реакциях

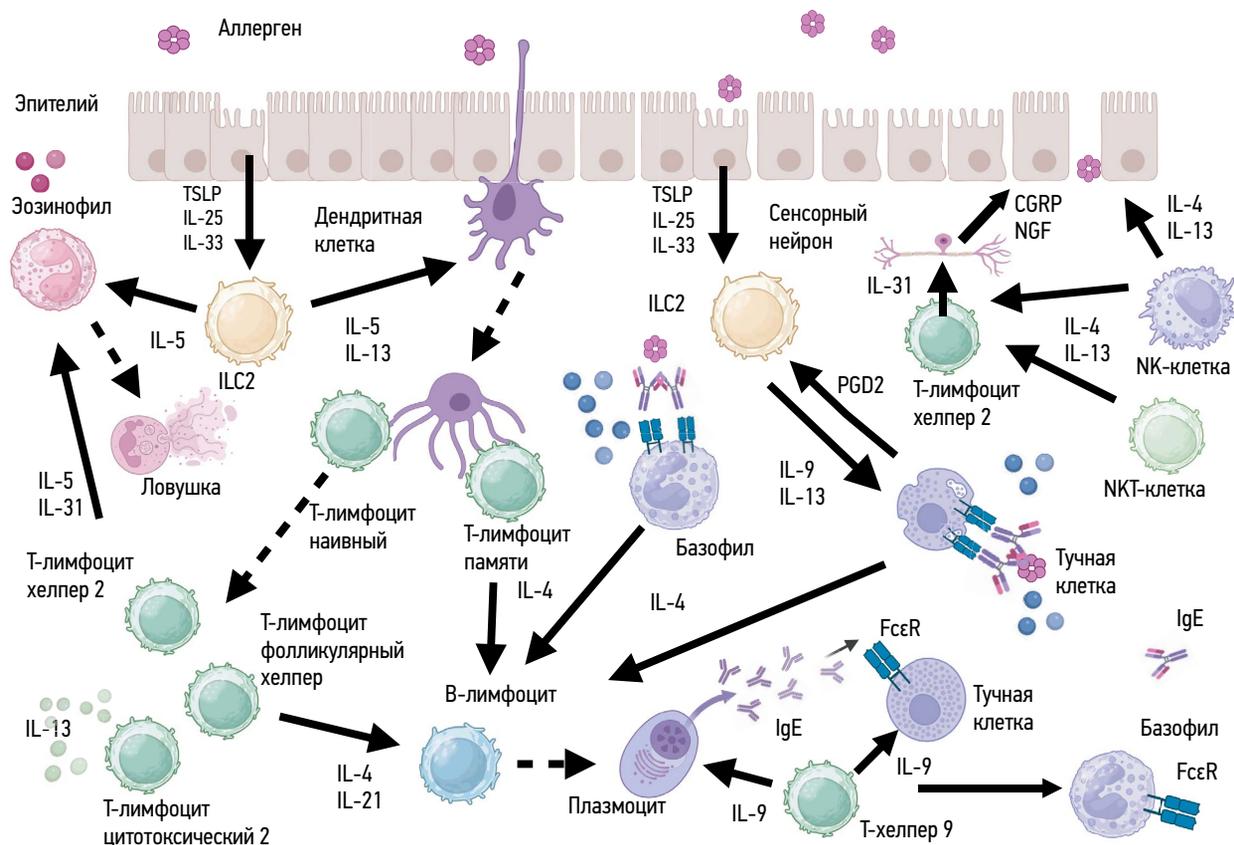


Рис. 5. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу IVb. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/h78w195>

Fig. 5. Scheme of development of type IVb hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/h78w195>

типа I. Фаза сенсibilизации также включает активацию аларминами, синтезируемыми эпителием, врождённых лимфоидных клеток ILC2, продуцирующих цитокины иммунного ответа 2-го типа. Они усиливают активацию и направляют дифференцировку антигенпрезентирующих клеток, которые активируют Т-клетки памяти. Параллельно также происходит представление аллергена наивным Т-лимфоцитам, индуцируя их дифференцировку в сторону Th2 и Tc2, которые поддерживают воспаление, синтезируя провоспалительные цитокины. Гуморальными факторами гиперчувствительности типа IVb, как и при типе I, являются IL-4, IL-9, IL-13. IL-4, продуцируемый тучными клетками, базофилами, Th2, способствует переключению В-лимфоцитов на продукцию IgE. IL-9, синтезируемый Th9 лимфоцитами, усиливает опосредованный IL-4 синтез IgE и выступает важным фактором дифференцировки тучных клеток, эозинофилов и базофилов в костном мозге. IL-4 и IL-13, продуцируемые NK- и NKT-клетками 2-го типа, отвечают за ремоделирование тканей и вносят вклад в разрушение плотных контактов между эпителиальными клетками, тем самым облегчая проникновение аллергенов через барьер.

Более выраженное участие в поддержании гиперчувствительности типа IVb показано для IL-5 и IL-31. IL-5, продуцируемый тучными клетками и Th2, является

главным цитокином, регулирующим функции эозинофильных гранулоцитов. Содержимое их гранул — главный щелочной и катионный белки, нейротоксин, пероксидаза эозинофилов — при выходе в окружающие ткани обеспечивает их значительное повреждение. Показано [12], что активированные эозинофилы аналогично нейтрофилам формируют внеклеточные ловушки, которые также вызывают повреждение клеток из-за содержания в них эозинофильного токсина. IL-31, синтезируемый преимущественно клетками Th2, взаимодействует со своими рецепторами на сенсорных нейронах, которые высвобождают медиатор боли CGRP и фактор роста нервов NGF, вызывая нейрогенное воспаление и зуд [13].

Таким образом, выраженное эозинофильное воспаление, сопровождаемое активацией других популяций клеток врождённого и адаптивного иммунитета, приводит к клиническим проявлениям гиперчувствительности типа IVb.

### Тип IVc — иммунный ответ T17

В качестве отдельного подтипа реакций типа IV выделено нейтрофильное воспаление, которое часто сопровождается реакциями типа IVa. Основными клетками-участниками при типе IVc являются Th17, ILC3, Tc17, а эффекторами — нейтрофильные гранулоциты. По этому механизму развиваются нейтрофильная астма, атопический дерматит,

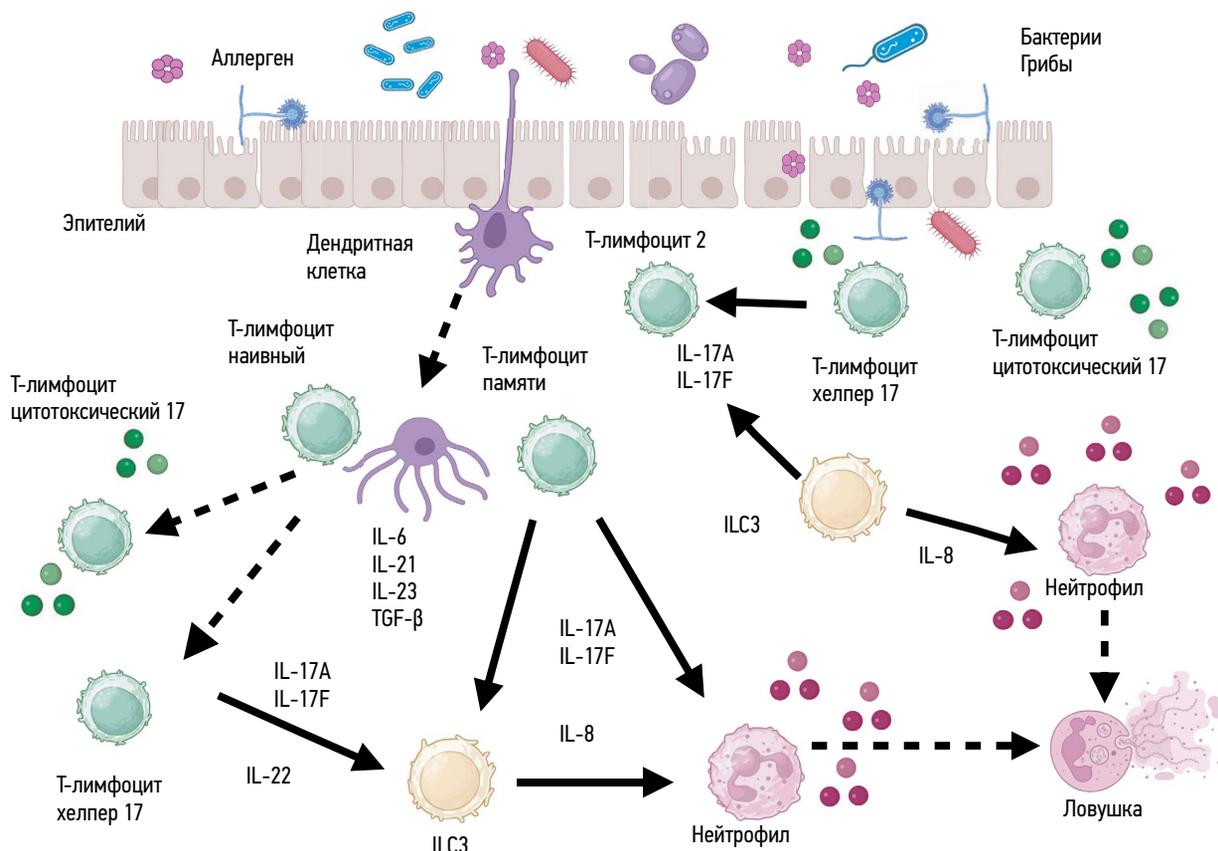


Рис. 6. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу IVc. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/i12q282>

Fig. 6. Scheme of development of type IVc hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/i12q282>

хронический полипозный риносинусит, лекарственная аллергия, а именно острый генерализованный экзантематозный пустилулёз (AGEP) (см. табл. 1). Инфильтрация тканей нейтрофилами служит признаком гиперчувствительности типа IVc.

После взаимодействия с антигеном антигенпредставляющая клетка активирует Т-лимфоциты памяти, в лимфатических узлах презентует пептид наивным Т-лимфоцитам, которые под воздействием цитокинов IL-6, IL-21, IL-23 и TGF- $\beta$  активируются и дифференцируются в T<sub>H</sub>17 (рис. 6), основной функцией которых является противогрибковая и отчасти антибактериальная защита.

Эта популяция клеток, синтезируя цитокины IL-17A, IL-17F, IL-22, активирует врождённые лимфоидные клетки 3-го типа ILC3, которые поддерживают и усиливают различными хемокинами и цитокинами, включая IL-8, нейтрофильное воспаление. Повреждение тканей обуславливается активными формами кислорода и ферментами, высвобождаемыми из гранул нейтрофилов. Показано [14], что активированные нейтрофилы формируют внеклеточные ловушки, что усиливает воспаление. Нетоз является важной частью антибактериальной и противогрибковой защиты, поскольку ловушки, в состав которых входит внеклеточная ДНК, улавливают и уничтожают различные патогены. Дополнительно Т-лимфоциты 17 и ILC3 активируют Т-лимфоциты 2-го типа, продуцирующие провоспалительные цитокины, что усиливает воспаление.

Эндотип атопического дерматита с нормальными уровнями IgE в сыворотке крови имеет более разнообразный иммунный профиль, включающий клетки T<sub>H</sub>1, T<sub>H</sub>17 и T<sub>H</sub>22. У этих пациентов при выраженном нейтрофильном воспалении наблюдается более тяжёлое нарушение кожного барьера, они более восприимчивы и к контактному дерматиту [1].

### Фармаколого-иммунная концепция (p-i)

В p-i-концепции Пихлера [15] было предложено, что в некоторых случаях лекарства не будут проявлять себя как гаптены, ковалентно связанные с белками организма, что было постулировано в классификации Ф. Гелла и Р. Кумбса. Вещества могут нековалентно, а значит, обратимо с помощью слабых водородных, электростатических связей, Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий соединяться с иммунными рецепторами — рестриктированными молекулами МНС и/или Т-клеточными рецепторами (TCR) без образования нового антигена (аллергена). Эффекторная фаза наступает очень быстро, потому что нет процессинга и презентации антигена для запуска иммунного ответа, а происходит прямая активация Т-клеток, секреция цитокинов, усиление пролиферации. Последствия зависят от локализации сайта связывания на молекуле-мишени, от силы связи, от предсуществующей активации Т-лимфоцитов (чем выше активация клеток, тем ниже порог, требуемый для запуска РГ), что укладывается в гетерогенность иммунного ответа с точки зрения персонализированного подхода в медицине.

Примером p-i-взаимодействия лекарственного препарата и Т-клеточного рецептора является реакция на сульфаметоксазол, вызывающая специфический Т-клеточный ответ, который приводит к различным путям активации Т-клеток [16].

Некоторые из фармаколого-иммунных взаимодействий происходят только у носителей определённых аллелей генов главного комплекса гистосовместимости человека (HLA) и могут привести к клинически тяжёлым реакциям. Показаны возможности взаимодействия противовирусного препарата абакавир с F-карманом HLA B\*57:01 [17], который встречается у 5% европейского населения, карбамазепина — с HLA B\*15:02 у азиатских народов с развитием синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза [18], а также аллопуринола — с HLA B\*5801 [19] с разнообразной клинической симптоматикой.

### Тип V

Выделение отдельного типа V РГ, связанного с дисфункцией барьерных тканей, обусловлено их важной ролью во взаимодействии организма и окружающей среды и основано на теории эпителиального барьера. В основу теории положена оценка негативного влияния урбанизации, индустриализации и западного образа жизни на кожу, дыхательные пути и слизистую оболочку кишечника, в результате чего проявляются различные иммунопатологические состояния [20]. При некоторых эндотипах астмы, аллергического ринита и риноконъюнктивита, при хроническом риносинусите, атопическом дерматите, FPIES, эозинофильном эзофагите, целиакии (см. табл. 1) нарушение барьерных тканей может быть ведущим фактором патогенеза, запускающим выраженное локальное иммунное воспаление. Следует подчеркнуть, что в некоторых случаях воспалительный процесс, по-видимому, отражает изменение барьерной функции кожи или слизистой оболочки, а не первичную иммунную дисрегуляцию [20]. Инициаторами РГ при этом типе являются эпителиальные и гладкомышечные клетки, затем подключаются различные популяции клеток иммунной системы (рис. 7).

Повреждение эпителиальных клеток различными аллергенами, консервантами, детергентами, озоном, частицами табачного дыма, микропластика, дизельного топлива, другими поллютантами приводит к колонизации повреждённых органов условно-патогенными микроорганизмами, транслокации патогенов в субэпителиальные слои и вызывает воспалительную реакцию, известную как «эпителиит». Недавно на мышинных моделях было показано [21], что достаточно исключительно воздействия детергентов, чтобы спровоцировать активацию эпителиальных клеток, нарушение герметичности барьера, что потом приведёт к развитию эозинофильного эзофагита. Хроническое воспаление в периепителиальной области приводит к дефектному заживлению эпителиального барьера. Параллельно угнетается собственный микробиом, в том числе снижается разнообразие полезных микроорганизмов

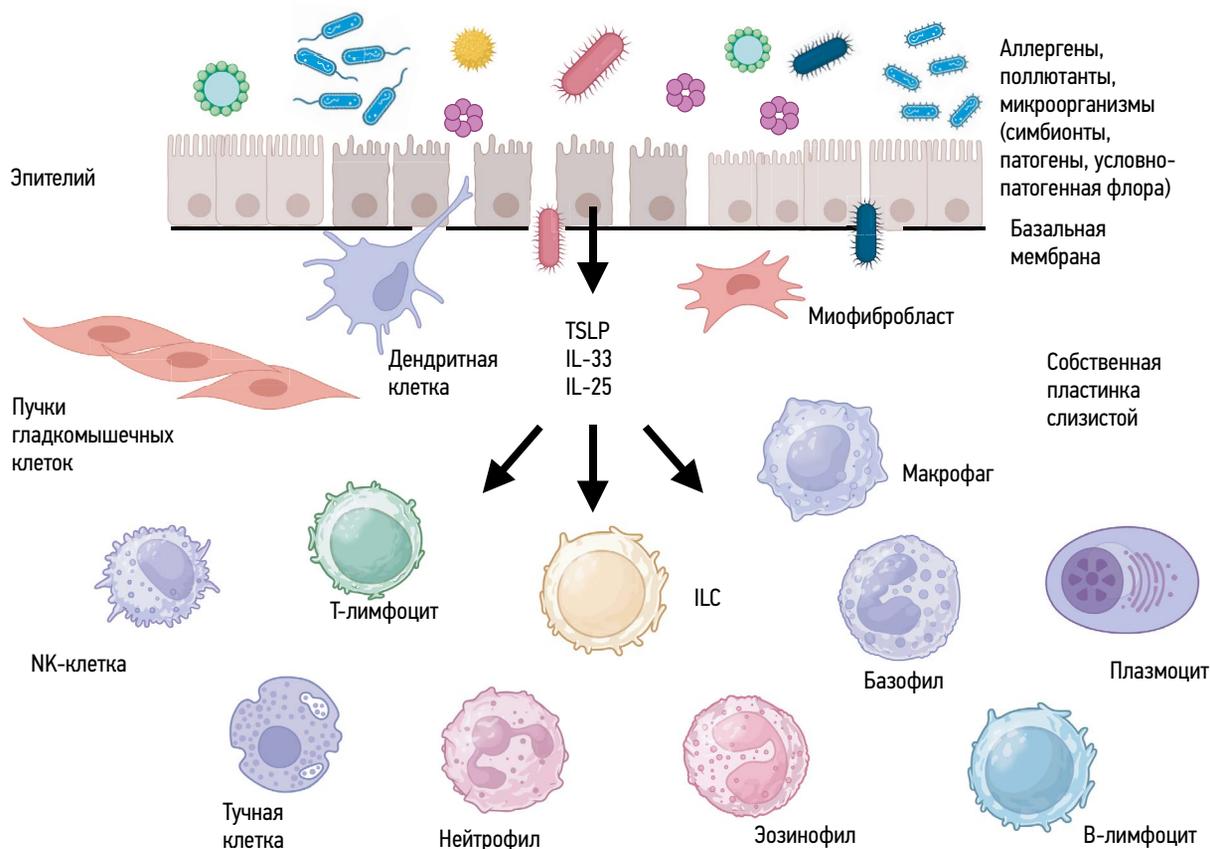


Рис. 7. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу V. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/o09p966>

Fig. 7. Scheme of development of type V hypersensitivity reactions. Created in BioRender. Isakova-sivak, I. (2024) <https://BioRender.com/o09p966>

с формированием дисбактериоза. Результатом повреждения эпителия является высвобождение аларминов — IL-33, IL-25, TSLP, которые в свою очередь запускают воспаление с участием различных субпопуляций лимфоцитов и других клеток иммунной системы: Т-лимфоцитов — Т1 (Тх и Тс), Т2 (Тх и Тс), Т17 (Тх и Тс), ILC, В-лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Иммунный ответ направлен против аллергенов, поллютантов, микроорганизмов и при недостаточности регуляторных механизмов воспаление может быть избыточным, приводя к дополнительному повреждению окружающих тканей. Вносят вклад и генетические особенности организма — мутации в генах (например, в гене филагтрина при atopическом дерматите и бронхиальной астме) или эпигенетические изменения.

### Тип VI

Тип VI — метаболически индуцированная иммунная дисрегуляция (рис. 8). Её механизмы, как предполагается, лежат в основе развития астмы у пациентов с ожирением. При этом фенотипе астмы описано более тяжёлое течение, резистентность к кортикостероидам и более высокая частота госпитализаций [22]. У астматиков с ожирением проявляются иммунные и воспалительные особенности, связанные как с астмой, так и с ожирением. Метаболическая иммунная дисрегуляция наблюдается при РГ

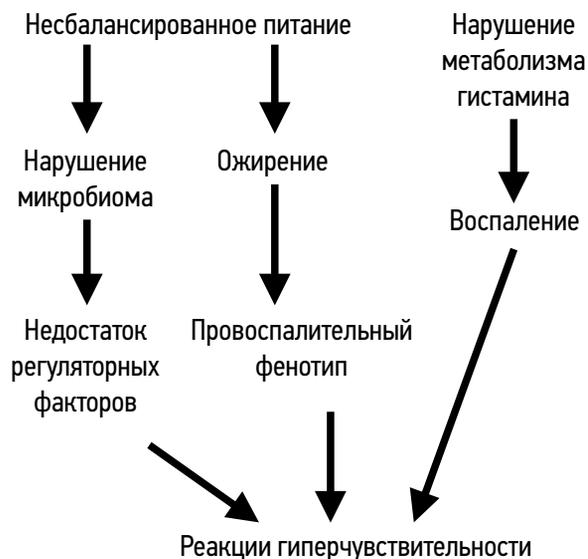


Рис. 8. Схема развития реакций гиперчувствительности по типу VI.

Fig. 8. Scheme of development of type VI hypersensitivity reactions.

и в результате некорректного метаболизма гистамина (см. табл. 1). При ряде метаболических нарушений повышается риск неадекватных и неконтролируемых иммунных реакций, повреждающих организм.

В последние годы становится очевидным, что метаболическое здоровье и корректное функционирование иммунной системы тесно взаимосвязаны. Это продемонстрировано в том числе и на примере тяжело протекавшей инфекции SARS-CoV-2 у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Влияние высококалорийной диеты, а также метаболитов, трансформируемых из пищевых продуктов и синтезируемых микробиомом, на регуляцию и эффекторную фазу иммунного ответа очень значительно. Высказывается мнение, что недостаток регуляторных факторов в результате диеты высокого риска и связанно с этим изменения состава микробиома приводит к неадекватной иммунной реактивности [23].

В последние годы растёт количество публикаций о влиянии пищевых пристрастий, в том числе во время беременности, на риск развития аллергических заболеваний. Показано [24], что дети матерей, которые употребляли меньше фруктов, овощей и йогурта во время беременности, имели такой же риск развития аллергии, как и дети с мутацией гена филаггрина, демонстрируя, что и генетические особенности, и профиль диеты важны для формирования иммунного ответа. Известно, что несбалансированное питание способствует возникновению ожирения. Оно, в свою очередь, связано с провоспалительным фенотипом — повышенными уровнями циркулирующих в сыворотке белков острой фазы, активных форм кислорода, хемокинов, провоспалительных цитокинов и факторов, синтезируемых адипоцитами и усиливающих воспаление (например, лептина). Лептин в настоящий момент рассматривается в качестве ключевого фактора риска развития аллергической астмы у пациентов с ожирением за счёт индукции белка ХВР1 (сплайсированная форма X-box-связывающего белка 1) в результате стресс-индуцированного митохондриального ответа на развёрнутый белок (UPR — unfolded protein response) [25]. Система UPR способствует выживанию проаллергических лимфоцитов и синтезу ими цитокинов.

Растёт понимание влияния нормальной микрофлоры на иммунную систему. Многие активные факторы, например короткоцепочечные жирные кислоты, триптофан, гистамин и др., синтезируются бактериями в кишечнике в процессе жизнедеятельности и метаболизма пищевых ингредиентов (растворимой клетчатки, полифенольных соединений и др.), что связывает диету и образ жизни с развитием или предотвращением иммунопосредованных нарушений с помощью микробных механизмов. Масляная, уксусная, пропионовая кислоты являются мощными противовоспалительными иммуномодуляторами, которые способствуют секреции IL-10 дендритными клетками, положительно влияют на количество и эффективность T-регуляторных лимфоцитов, снижают активность эффекторных T-клеток и ILC2, улучшают эпителиальный барьер и ингибируют тучные клетки [13]. Нарушение метаболизма триптофана микробного происхождения было описано в подгруппах пациентов с астмой и пищевой

аллергией [26]. Непереносимость гистамина и связанные с ней РГ возникают в результате нарушения баланса между поступлением гистамина (эндогенного и полученного извне) и способностью к его деградации ферментами диаминооксидазой или гистамин-N-метилтрансферазой, возможно, вследствие генетически обусловленного или приобретённого нарушения их ферментативных функций.

### Тип VIII

Тип VII — прямая клеточная воспалительная реакция на химические вещества. Реакции типа VII возникают у пациентов с аллергическим ринитом, астмой, атопическим дерматитом, острой крапивницей/ангионевротическим отёком. Эти же механизмы лежат в основе идиосинкратических реакций на лекарства, в том числе при аспириновой зависимости респираторных заболеваний (см. табл. 1). При этом типе РГ показано влияние химических веществ напрямую на эффекторные клетки и сигнальные каскады без первичной сенсibilизации и очень быстро.

Описаны различные фенотипы реакций у пациентов с кожными, респираторными аллергическими симптомами и у здоровых лиц на фоне приёма нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). НПВС блокируют циклооксигеназную активность, увеличивают синтез лейкотриенов, что клинически манифестирует бронхоспазмом, астмой, крапивницей [27]. Препараты, вызывающие ингибирование ангиотензинпревращающего фермента, вмешиваются в брадикининовый каскад, вызывают ангиоотёки [15].

Установлено, что средства, приводящие к выраженному синтезу анафилотоксинов C3a и C5a, через свои рецепторы вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов, например, это показано для таксанов наряду с IgE-опосредованными реакциями [28].

В экспериментальных исследованиях доказано, что опиаты, в частности кодеин, вызывают дегрануляцию и продукцию хемокинов тучными клетками через активацию протеинкиназы A и фосфоинозитол-3-киназы [29].

Многие лекарства с катионными группами, содержащие мотивы T1IQ, такие как нейропептиды,  $\beta$ -дефенсин-3, антагонист V2-рецептора брадикинина икатибант, а также хинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин), нейромышечные блокаторы через рецептор MRGPRX2 (Mas-related G-protein-coupled receptor X2) стимулируют высвобождение гистамина из активированных тучных клеток и базофилов, вызывая крапивницу и анафилаксию [30].

## ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НОВОЙ НОМЕНКЛАТУРЫ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Согласно обновлённой номенклатуре РГ, сущность понятия аллергии претерпела значительные изменения. Теперь в качестве иммуноопосредованных реакций

непереносимости могут рассматриваться, вероятнее всего, только ферментопатии (например, лактазная недостаточность). Все остальные реакции с участием клеточных и гуморальных факторов врождённого и адаптивного иммунитета считаются иммуноопосредованными, что весьма логично.

Постулировано, что, наравне с адаптивным, и врождённый иммунный ответ принимает активное участие в инициации и эффекторной фазе РГ. Впервые чётко очерчена роль регуляторных и эффекторных субпопуляций Т-клеток при различных РГ. Отмечена ведущая роль дисфункции эпителиального барьера при многих аллергических заболеваниях, а также влияние вирусной инфекции на их течение. Определено значение метаболической дисрегуляции и её воздействие на иммунный ответ. Обособление РГ типа VII в структуре аллергических заболеваний ещё раз подчеркнуло, что термин «псевдоаллергия» не соответствует современному пониманию механизмов гиперчувствительности. Вместо него следует говорить о прямых воздействиях химических веществ на эффекторные клетки иммунной системы и сигнальные каскады рецепторным путём.

В позиционном документе ЕААСИ указано, что в развитии одного и того же заболевания могут участвовать различные патофизиологические механизмы. Клиническое мышление, основанное на эндотипах, может привести к разработке новых диагностических подходов и улучшению терапии аллергических заболеваний на основании инновационных стратегий с использованием биологических препаратов, влияющих на патогенез заболевания. Цель новой номенклатуры РГ, как отмечают её создатели, состоит в том, чтобы адаптировать ведение отдельных пациентов на основе их специфических иммунных реакций, для чего использовать не только анализ симптомов заболевания, но осуществлять оценку лабораторных биомаркеров.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении последних лет происходят позитивные изменения в понимании механизмов развития гиперчувствительности. Рассмотрев подробно 7 типов обновлённой классификации этих реакций, несложно заметить, что большинство указанных клеточных и гуморальных факторов участвуют в их развитии при многих механизмах гиперчувствительности, что ещё раз подтверждает

биологическую универсальность иммунного ответа. В зависимости от индивидуальных генетических, эпигенетических и средовых факторов при определённом заболевании и у конкретного пациента на первый план будут выходить специализированные элементы при дополнительном участии и других клеток, молекул и сигнальных путей.

Выделение фенотипов и эндотипов реакций, несомненно, будет полезно для выбора тактики ведения пациентов, что поможет персонализированной эффективной терапии. Этому же будет способствовать применение наиболее чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностики для уточнения причинно-значимого аллергена в дополнение к анамнестическим данным, физикальному осмотру и тестам *in vivo*. Перспективой будущих исследований, на наш взгляд, может стать оценка дисрегуляции иммунного ответа при аллергических заболеваниях с возможностью терапевтических воздействий для изменения стратегии неадекватного иммунного ответа.

По мере ознакомления широкого круга лиц с новой концепцией и накопления клинических и экспериментальных данных обновлённая классификация типов гиперчувствительности будет способствовать теоретически обоснованному, корректному практическому подходу к профилактике аллергических заболеваний, улучшению их диагностики и лечения.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Благодарности.** Автор выражает благодарность И.Н. Исаковой-Сивак за помощь в визуализации иллюстративного материала.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The author declares that she has no competing interests.

**Acknowledgments.** The author thanks Dr. I.N. Isakova-Sivak for the assistance in visualizing the illustrative material.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M., et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 11. P. 2851–2874. doi: 10.1111/all.15889 Erratum in: *Allergy*. 2024. Vol. 79, N 1. P. 269–273. doi: 10.1111/all.15983
- Coombs P.R., Gell P.G. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell R.R., editor. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Oxford University Press, 1968. P. 575–596.
- Muraro A., Lemanske R.F. Jr., Castells M., et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 7. P. 1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
- Boonpiyathad T., Sözen Z.C., Akdis M., Akdis C.A. The role of Treg cell subsets in allergic disease // *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020. Vol. 38, N 3. P. 139–149. doi: 10.12932/AP-030220-0754

5. Yao Y., Chen C.-L., Yu D., Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 2. P. 456–470. doi: 10.1111/all.14639
6. Bellinghausen I., Khatri R., Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation // *Front Immunol*. 2022. Vol. 13. P. 912529. doi: 10.3389/fimmu.2022.912529
7. Pilette C., Nouri-Aria K.T., Jacobson M.R., et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- $\beta$  expression // *J Immunol*. 2007. Vol. 178, N 7. P. 4658–4666. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4658
8. Trautmann A., Schmid-Grendelmeier P., Krüger K., et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2002. Vol. 109, N 2. P. 329–337. doi: 10.1067/mai.2002.121460
9. Hinks T.S.C., Hoyle R.D., Gelfand E.W. CD8+ Tc2 cells: underappreciated contributors to severe asthma // *Eur Respir Rev*. 2019. Vol. 28, N 154. P. 190092. doi: 10.1183/16000617.0092-2019
10. Emmanuel T., Mistegård J., Bregnhøj A., et al. Tissue-resident memory T cells in skin diseases: A systematic review // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, N 16. P. 9004. doi: 10.3390/ijms22169004
11. Бычкова Н.В. CD3+CD294+T-лимфоциты 2-го типа иммунного ответа и их роль в развитии аллергического воспаления // *Медицинская иммунология*. 2022. Т. 24, № 5. С. 955–966. doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2543
12. Thompson-Souza G.A., Vasconcelos C.R.I., Neves J.S. Eosinophils: focus on DNA extracellular traps // *Life Sci*. 2022. Vol. 311(Pt B). P. 121191. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121191
13. Datsi A., Steinhoff M., Ahmad F., et al. Interleukin-31: The “itchy” cytokine in inflammation and therapy // *Allergy*. 2021. Vol. 76, N 10. P. 2982–2997. doi: 10.1111/all.14791
14. Keir H.R., Chalmers J.D. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy // *Eur Respir Rev*. 2022. Vol. 31, N 163. P. 210241. doi: 10.1183/16000617.0241-2021
15. Pichler W.J., Beeler A., Keller M., et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept // *Allergol Int*. 2006. Vol. 55, N 1. P. 17–25. doi: 10.2332/allergolint.55.17
16. Watkins S., Pichler W.J. Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRV $\beta$ 20-1, altering pHLA recognition // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 10. P. e76211. doi: 10.1371/journal.pone.0076211
17. Norcross M.A., Luo S., Lu L., et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B\*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity // *AIDS*. 2012. Vol. 26, N 11. P. F21–F29. doi: 10.1097/QAD.0b013e32832835fe8f
18. Chung W.-H., Hung S.-I., Hong H.-S., et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome // *Nature*. 2004. Vol. 428, N 6982. P. 486. doi: 10.1038/428486a
19. Yun J., Marcaida M.J., Eriksson K.K., et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B\*58:01 // *J Immunol*. 2014. Vol. 192, N 7. P. 2984–2993. doi: 10.4049/jimmunol.1302306
20. Akdis C.A. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? // *Nat Rev Immunol*. 2021. Vol. 21. P. 739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
21. Doyle A.D., Masuda M.Y., Pyon G.C., et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus // *Allergy*. 2023. Vol. 78, N 1. P. 192–201. doi: 10.1111/all.15457
22. Forno E., Han Y.Y., Mullen J., Celedón J.C. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 2. P. 570–581.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.010
23. Forde B., Yao L., Shaha R., et al. Immunomodulation by foods and microbes: unravelling the molecular tango // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 12. P. 3513–3526. doi: 10.1111/all.15455
24. Venter C., Palumbo M.P., Sauder K.A., et al. Associations between child filaggrin mutations and maternal diet with the development of allergic diseases in children // *Pediatr Allergy Immunol*. 2022. Vol. 33, N 3. P. e13753. doi: 10.1111/pai.13753
25. Zheng H., Wu D., Wu X., et al. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway // *Sci Rep*. 2018. Vol. 8, N 1. P. 8905. doi: 10.1038/s41598-018-27278-4
26. Crestani E., Harb H., Charbonnier L.-M., et al. Untargeted metabolomic profiling identifies disease-specific signatures in food allergy and asthma // *J Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 145, N 3. P. 897–906. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.014
27. Choi J.-H., Kim M.-A., Park H.-S. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014. Vol. 14, N 1. P. 1–6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000021
28. Szebeni J., Alving C.R., Savay S., et al. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions // *Int Immunopharmacol*. 2001. Vol. 1, N 4. P. 721–735. doi: 10.1016/s1567-5769(01)00006-6
29. Sheen C.H., Schleimer R.P., Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 5. P. 532–538. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01345.x
30. Wedi B., Gehring M., Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 9. P. 2229–2242. doi: 10.1111/all.14213

## REFERENCES

1. Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023;78(11):2851–2874. doi: 10.1111/all.15889 Erratum in: *Allergy*. 2024;79(1):269–273. doi: 10.1111/all.15983
2. Coombs PR, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell RR., editor. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Oxford University Press; 1968. P. 575–596.
3. Muraro A, Lemanske RF Jr., Castells M, et al. Precision medicine in allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy*. 2017;72(7):1006–1021. doi: 10.1111/all.13132
4. Boonpiyathad T, Sözen ZC, Akdis M, Akdis CA. The role of Treg cell subsets in allergic disease. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(3):139–149. doi: 10.12932/AP-030220-0754

5. Yao Y, Chen CL, Yu D, Liu Z. Roles of follicular helper and regulatory T cells in allergic diseases and allergen immunotherapy. *Allergy*. 2021;76(2):456–470. doi: 10.1111/all.14639
6. Bellinghausen I, Khatri R, Saloga J. Current strategies to modulate regulatory T cell activity in allergic inflammation. *Front Immunol*. 2022;13:912529. doi: 10.3389/fimmu.2022.912529
7. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-beta expression. *J Immunol*. 2007;178(7):4658–4666. doi: 10.4049/jimmunol.178.7.4658
8. Trautmann A, Schmid-Grendelmeier P, Krüger K, et al. T cells and eosinophils cooperate in the induction of bronchial epithelial cell apoptosis in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):329–337. doi: 10.1067/mai.2002.121460
9. Hinks TSC, Hoyle RD, Gelfand EW. CD8+ Tc2 cells: underappreciated contributors to severe asthma. *Eur Respir Rev*. 2019;28(154):190092. doi: 10.1183/16000617.0092-2019
10. Emmanuel T, Mistegård J, Bregnhøj A, et al. Tissue-resident memory T cells in skin diseases: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):9004. doi: 10.3390/ijms22169004
11. Bychkova NV. CD3+CD294+T cells of the type 2 immune response: their role in allergic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(5):955–966. doi: 10.15789/1563-0625-CCO-2543
12. Thompson-Souza GA, Vasconcelos CRI, Neves JS. Eosinophils: focus on DNA extracellular traps. *Life Sci*. 2022;311(Pt B):121191. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121191
13. Datsi A, Steinhoff M, Ahmad F, et al. Interleukin-31: The “itchy” cytokine in inflammation and therapy. *Allergy*. 2021;76(10):2982–2997. doi: 10.1111/all.14791
14. Keir HR, Chalmers JD. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210241. doi: 10.1183/16000617.0241-2021
15. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int*. 2006;55(1):17–25. doi: 10.2332/allergolint.55.17
16. Watkins S, Pichler WJ. Sulfamethoxazole induces a switch mechanism in T cell receptors containing TCRVβ20-1, altering pHLA recognition. *PLoS One*. 2013;8(10):e76211. doi: 10.1371/journal.pone.0076211
17. Norcross MA, Luo S, Lu L, et al. Abacavir induces loading of novel self-peptides into HLA-B\*57: 01: an autoimmune model for HLA-associated drug hypersensitivity. *AIDS*. 2012;26(11):F21–F29. doi: 10.1097/QAD.0b013e328355fe8f
18. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486. doi: 10.1038/428486a
19. Yun J, Marcaida MJ, Eriksson KK, et al. Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B\*58:01. *J Immunol*. 2014;192(7):2984–2993. doi: 10.4049/jimmunol.1302306
20. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21:739–751. doi: 10.1038/s41577-021-00538-7
21. Doyle AD, Masuda MY, Pyon GC, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. *Allergy*. 2023;78(1):192–201. doi: 10.1111/all.15457
22. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, obesity, and lung function in children and adults—a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(2):570–581.e10. doi: 10.1016/j.jaip.2017.07.010
23. Forde B, Yao L, Shaha R, et al. Immunomodulation by foods and microbes: unravelling the molecular tango. *Allergy*. 2022;77(12):3513–3526. doi: 10.1111/all.15455
24. Venter C, Palumbo MP, Sauder KA, et al. Associations between child filaggrin mutations and maternal diet with the development of allergic diseases in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(3):e13753. doi: 10.1111/pai.13753
25. Zheng H, Wu D, Wu X, et al. Leptin promotes allergic airway inflammation through targeting the unfolded protein response pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):8905. doi: 10.1038/s41598-018-27278-4
26. Crestani E, Harb H, Charbonnier LM, et al. Untargeted metabolomic profiling identifies disease-specific signatures in food allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):897–906. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.014
27. Choi JH, Kim MA, Park HS. An update on the pathogenesis of the upper airways in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(1):1–6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000021
28. Szebeni J, Alving CR, Savay S, et al. Formation of complement-activating particles in aqueous solutions of Taxol: possible role in hypersensitivity reactions. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(4):721–735. doi: 10.1016/s1567-5769(01)00006-6
29. Sheen CH, Schleimer RP, Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation. *Allergy*. 2007;62(5):532–538. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01345.x
30. Wedi B, Gehring M, Kapp A. The pseudoallergen receptor MRGPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy*. 2020;75(9):2229–2242. doi: 10.1111/all.14213

## ОБ АВТОРЕ

**Бычкова Наталья Владимировна**, д-р биол. наук;  
 адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;  
 ORCID: 0000-0002-6907-2817;  
 eLibrary SPIN: 6873-4944;  
 e-mail: BNV19692007@yandex.ru

## AUTHOR'S INFO

**Nataliya V. Bychkova**, Dr. Sci. (Biology);  
 address: 4 Oparina street, 117997 Moscow, Russia;  
 ORCID: 0000-0002-6907-2817;  
 eLibrary SPIN: 6873-4944;  
 e-mail: BNV19692007@yandex.ru