

ПОДГОТОВКА ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА

В. Г. Майданник, В. В. Загородний (Киев)

Проведён анализ системы подготовки врачей-педиатров в разных странах Европы и США. Показано, что существуют три модели организации оказания медицинской помощи детям: педиатрическая (врач-педиатр как первичное звено оказания медицинской помощи детям), система общей практики (врач-педиатр выполняет функции консультанта) и комбинированная система, базирующаяся на перечисленных выше моделях. Заслуживает внимания то, что система общей практики присуща странам с высоким уровнем доходов на одного жителя страны.

Ключевые слова: высшее медицинское образование, оказание медицинской помощи детям, подготовка врачей-педиатров.

THE PREPARATION OF PEDIATRICS IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD

V. G. Maidannyk, V. V. Zagorodnii (Kiev)

Department of Pediatrics N 4 A. Bohomolets National Medical University

The authors carried out the analysis of training system of doctors – pediatricists in the different countries of Europe and USA. It is shown, that exists three models of the organization of rendering of medical care of children: pediatric model (the doctor – pediatricist as a primary part of rendering of medical care of children), system of the general practice (the doctor – pediatricist carries out functions of the adviser) and the combined system which is based on the listed above models. Pointed that the system of the general practice is inherent in the countries with a high level of incomes on one inhabitant of the country.

Key words: high medical education, medical care for children, education of paediatricians.

НОВЕ В КЛАСИФІКАЦІЇ

УДК 616-056.3.001.33

Поступила 17.11.2011

Д. В. МАЛЬЦЕВ, В. Е. КАЗМИРЧУК, В. В. ЦАРИК (Киев)

**ПОСЛЕДНЯЯ РЕДАКЦИЯ КЛАССИФИКАЦИИ ДЖЕЛЛА
И КУМБСА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЕ ИСТИНЫ
В КОНТЕКСТЕ ТЕОРИИ ИММУНОДЕФИЦИТОВ**

Институт иммунологии и аллергологии Национального медицинского университета
им. А. А. Богомольца, кафедра внутренней медицины (зав. – А. С. Свиницкий)
Национального медицинского университета <tsarykv@gmail.com>

В статье описана всемирно известная классификация иммунопатологических реакций Джелла и Кумбса последнего пересмотра в контексте теории иммунодефицита. Большое внимание уделено описанию защитных иммунных реакций, аллергических и аутоиммунных осложнений, развивающихся по тому или иному механизму, выделенному в этой классификации. Отмечены сильные и слабые стороны классификации, подчеркнуты многообещающие направления дальнейшего научного поиска. Детально рассмотрен первичный иммунодефицит как естественная модель иммунопатологических осложнений. Обсуждены проблемы иммунодиагностики и иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунопатология, аллергия, аутоиммунитет, иммунодефицит, иммунотерапия.

Классификация П. Джелла (P. G. H. Gell) и Р. Кумбса (R. R. A. Coombs) остаётся краеугольным камнем в современном учении об иммунопатологии человека. Предложенная ими ещё в 1963 г. [34], она не утратила своего значения и в на-

стоящее время, хотя из-за накопления новых фактов и пересмотра устоявшихся концепций несколько раз претерпевала некоторую трансформацию [27, 79, 100]. Данная публикация посвящена подробному рассмотрению классификации Желла и Кумбса в современном прочтении с учётом последних достижений в области клинической иммунологии. Во-первых, стало очевидным, что по механизмам, описанным П. Желлом и Р. Кумбсом, могут развиваться не только патологические, но и защитные иммунные реакции, т. е. они имеют универсальный характер. Поэтому при описании классификации, кроме иммунопатологии, мы будем приводить примеры физиологического иммунного ответа, реализующегося по тому или иному механизму. Во-вторых, установлено, что нарушения в иммунной системе, являющиеся непосредственной причиной иммунопатологии, обычно не упоминаются в классическом механизме реакции, описанной в классификации. В связи с этим при каждом типе иммунопатологических реакций будем приводить описание известных иммунодефицитов, являющихся непосредственной причиной иммунопатологических осложнений, своеобразными естественными моделями иммунопатологии. В-третьих, накоплены данные о гетерогенности отдельных типов иммунопатологических осложнений, особенно реакций II и IV типов, что отражено в новой редакции классификации. В-четвёртых, классификация Желла и Кумбса описывает не только аллергические, но и аутоиммунные иммунопатологические реакции, т. е. в основе аллергии и аутоиммунитета лежат общие фундаментальные механизмы. Поэтому для каждого типа иммунопатологии будем приводить примеры и аллергических, и аутоиммунных осложнений. И наконец, в-пятых, установлена возможность прямого взаимодействия антигенов с иммунокомпетентными клетками (т. н. p-i концепция; *pharmacologic interaction with immune receptors*) [2], охарактеризованная при гиперчувствительности к лекарственным средствам, а также показана роль герпесвирусных инфекций при некоторых видах иммунопатологии, на что будет акцентировано внимание читателей [6, 24, 98].

Приведём классификацию Желла и Кумбса (1963 г.) в первоначальном виде [34]:

- I тип – аллергическая гиперчувствительность, описанная Портье и Рише;
- II тип – реакции, основанные на взаимодействии антиген-антитело, включая цитотоксические реакции;
- III тип – реакции с участием иммунных комплексов типа реакции Артюса;
- IV тип – реакции гиперчувствительности замедленного типа, в частности контактные кожные реакции (например, на никель).

Основа современной классификации осталась прежней, однако стали значительно расширенными данные о разнообразии иммунопатологических реакций внутри каждого типа.

Типы реакций *I min.* В основе этих реакций лежит феномен IgE-зависимой активации тучных клеток (лаброцитов) рыхлой соединительной ткани и базофильных гранулоцитов крови с последующей их дегрануляцией (уже спустя 4 мин после контакта с антигеном), секрецией цитокинов и синтезом эйкозаноидов (спустя несколько часов). Антигистаминные препараты блокируют только эффекты гистамина, высвобождаемого во время дегрануляции, однако не цитокинов и эйкозаноидов, которые оказывают сильное отсроченное провоспалительное влияние. Клинически эти реакции проявляются выраженной экссудацией на слизистых оболочках, отёком и гиперемией кожи при местном воздействии антигена, а также резким снижением артериального давления из-за развития синдрома повышенной проницаемости капилляров (*capillaries leak syndrome, CLS*) при системном введении антигенов. Кроме того, отмечается спазм неисчерченной мышечной ткани, проявляющийся гиперперистальтикой или бронхоконстрикцией. Установлено, что в норме такие реакции осуществляются для защиты от кишечных нематод [32]. В эксперименте и клинике показано, что введение моноклональных антител к IgE способствует развитию массивных гельминтных инвазий у животных и людей [23]. Биологическая роль реакции состоит в удалении паразита из организма вместе с обильными экссудативными

массаами. По этому механизму развивается ряд аллергических осложнений, объединённых общим термином атопия (крапивница, отёк Квинке, анафилаксия). Общими чертами для этих патологических состояний является быстрота развития (первые 15–30 мин после контакта с антигеном), кратковременность симптомов (на протяжении первых 6 ч от начала) и их разрешение без каких-либо остаточных изменений. Типичными патоморфологическими находками являются мастоцитоз и отёк ткани. Некоторые другие виды аллергии могут иметь в своём патогенезе механизм I типа, однако не исчерпываются им. Некорректно использование терминов атопический дерматит, атопический ринит и атопическая бронхиальная астма, так как в основе этой патологии, помимо атопии, лежит клеточная иммунопатологическая реакция (IVa при дерматите и IVb при астме и рините), причём острая симптоматика, требующая неотложной медицинской помощи, связана с IgE-зависимым механизмом, а хронические проявления, приводящие к морфологическим изменениям в органах и инвалидности, например ремоделирование бронхиального дерева при астме, – именно с клеточными реакциями. Реакции I типа лежат в основе только одной аутоиммунной болезни – синдрома Чарджа–Стросса, причём, по-видимому, комбинируются с IVb-реакциями [84].

Первичные иммунодефициты, при которых закономерно отмечается атопия, позволяют лучше понять механизм этой иммунопатологии. При синдроме Вискотта–Олдрича (наследственный X-сцепленный рецессивный комбинированный иммунодефицит) [68] и синдроме Ди-Джорджи (спорадический врождённый клеточный иммунодефицит) [73] отмечается повышение концентрации IgE и развитие экземы. Как показали последние исследования, аномальная активация IgE-зависимого механизма при этих иммунодефицитах связана с дефицитом регуляторных Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркёры CD4 и CD25 [104]. В норме эти клетки путём продукции цитокинов ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста бета оказывают иммуносупрессивное влияние, осуществляя тем самым контррегуляторное воздействие на IgE-зависимый механизм активизации тучных клеток. Напротив, при синдроме Джоба (группа первичных иммунодефицитов различного происхождения, связанных с фагоцитарной недостаточностью и гиперпродукцией IgE) [102], аллергические осложнения обусловлены дефицитом продукции или нарушением рецепции гамма-интерферона, усиливающего в норме клеточные реакции и угнетающего функцию Т-хелперов типа 2 и продукцию IgE [14]. При общем вариабельном иммунодефиците (ОВИД), который проявляется гипоимуноглобулинемией, аллергические осложнения обусловлены дефицитом субкласса IgG₄, оказывающего блокирующее действие на IgE [68, 81]. При селективном дефиците IgA атопия, по-видимому, связана с нарушением переключения изотипов антител во время иммунного ответа, поскольку гены IgE находятся в геноме человека сразу же за генами IgA. Кроме того, IgA нейтрализует антигены ещё до момента их возможного взаимодействия с IgE, выступая при атопии в роли блокирующего антитела [95]. Также описано не менее двух селективных иммунодефицитов, проявляющихся исключительно атопией. В первом случае отмечается структурная аномалия молекул IgE [105], приводящая к более продолжительной, чем в норме, фиксации этих антител на тучных клетках, во втором – имеет место повышенное количество псевдогенов IgE, что приводит к аномально высокой продукции этого изотипа антител [110].

Что касается эффективных терапевтических вмешательств при иммунопатологических реакциях I типа, то целесообразно, помимо базисной терапии причинного иммунодефицита, использовать препараты моноклональных антител к IgE (омализумаб) [53] или специфическую иммунотерапию [33], способствующую выработке толерантности к антигену, например, путём индукции регуляторных Т-клеток. Стероиды и антигистаминные препараты полностью не устраняют воспалительной реакции и не предотвращают постепенного накопления морфологических изменений в поражённых органах.

П тип. В основе этих реакций лежит взаимодействие антител класса IgG или IgM с антигенами поверхности клеток или вирусных частиц.

Разделяют IIa и IIb реакции. Под IIa подразумевают цитотоксические реакции, опосредованные комплементом. В норме они обеспечивают защиту от микроорганизмов путём индукции осмотического лизиса мишеней. Незаменимы при бактериальных инфекциях, вызванных *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae* и *Str. pyogenes*, как это подтверждают наблюдения за больными с первичным иммунодефицитом, обусловленным дефицитом компонентов комплемента [42, 107, 108]. Также необходимы для устранения виремии при герпесвирусных инфекциях, например при инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барра, что ограничивает инфекцию до персистенции в слюнных железах [69]. При патологии по этому механизму развиваются такие осложнения, как медикаментиндуцированная цитопения (гемолитическая анемия, нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения) [15]. Среди аутоиммунных болезней по механизму IIa развиваются вульгарная пузырчатка [39], синдром Гудпасчера [74], аутоиммунная гемолитическая анемия [112], аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура [113], аутоиммунная нейтропения [47]. В биоптатах обнаруживается отложение депозитов, состоящих из антител и C3-, C4-компонентов комплемента при отсутствии клеточной инфильтрации. Механизм IIb, в свою очередь, подразделяется на два вида, которые мы рекомендуем называть IIb₁ и IIb₂. Стимулирующие, или IIb₁-реакции, обусловлены активирующим влиянием антител на рецепторы к гормонам и другим биологически активным веществам. До сих пор не выяснено, какое физиологическое значение имеют такие реакции. Можно предположить, что таким образом иммунная система влияет на обмен веществ в организме, что согласуется с современной концепцией нейроиммуноэндокринной регуляции. Такие реакции могут потенцировать действие некоторых лекарственных средств, оказывающих стимулирующее воздействие на рецепторный аппарат клеток, например молекулы NMDA, опосредуя непереносимость терапии. По этому механизму развиваются такие аутоиммунные осложнения, как тиреотоксикоз (болезнь Грейвса) [61] и синдром Кушинга [5]. В биоптатах обнаруживается гипертрофия паренхимы органов без клеточной инфильтрации и отложение депозитов из антител, но не компонентов комплемента. При ингибирующих, или IIb₂-реакциях, наоборот, антитела угнетают активность рецепторов различных клеток или растворимых молекул. В норме секреторные IgA нейтрализуют патогены на слизистых оболочках, предотвращая адгезию последних к эпителиоцитам. Таким же образом при помощи специфических IgG и IgA реализуется иммунная инактивация микробных токсинов, а также ядов некоторых членистоногих и пресмыкающихся. При медикаментозном лечении эти реакции приводят к нейтрализации некоторых белковых препаратов (интерфероны, факторы свёртывания и др.) в случае длительной терапии, что снижает или даже нивелирует эффективность последней. Классические аутоиммунные заболевания, развивающиеся по этому механизму, – миастения гравис [96], аддисонова болезнь и пернициозная анемия [67]. В биоптатах обнаруживается гипотрофия органов без клеточной инфильтрации и отложение депозитов из антител, но не компонентов комплемента. По нашему мнению, следует выделять также IIc-реакции, к которым необходимо отнести антителозависимую клеточноопосредованную цитотоксичность. Этот механизм выполняет защитную функцию при тканевых формах гельминтозов, например при инвазии, вызванной *Trichinella spiralis* [18]. Неизвестно ни одной аутоиммунной болезни, обусловленной исключительно указанным механизмом, однако он может быть важным компонентом патогенеза при аутоиммунном тиреоидите, гепатите и рассеянном склерозе. В биоптатах обнаруживаются одновременно депозиты антител и клеточная инфильтрация, сформированная макрофагами, эозинофильными гранулоцитами и лимфоцитами (естественные киллеры).

Что касается причин этой иммунопатологии, то следует упомянуть о нескольких первичных иммунодефицитах. При ОВИД и гипер-IgM-синдроме обычно развивается аутоиммунная цитопения, что можно объяснить дефицитом антиидиотипических антител, которые в норме инактивируют аутоантитела к форменным элементам ещё до их взаимодействия с мишенью [80]. При другом первичном

иммунодефиците (пароксизмальная ночная гемоглинурия), обусловленном дефицитом молекул CD55 (DAF, decay accelerating factor, или фактор, ускоряющий распад) и CD59 (MIRL, membrane inhibitor of reactive lysis, или мембранный ингибитор реактивного лизиса), наблюдается гемолитический криз, аналогичный таковому при аутоиммунной гемолитической анемии [103]. CD55 блокирует формирование C3-конвертазы, а CD59 угнетает терминальную полимеризацию мембранатакующих комплексов, поэтому при дефиците этих молекул развивается патологически повышенная чувствительность форменных элементов к комплементопосредованному лизису [56, 77, 106]. Нарушение проницаемости гистогематических барьеров – ещё одна причина цитотоксических иммунопатологических реакций, поскольку к клеткам забарьерных органов не поддерживаются симпатическая иммунная толерантность [22]. По такому механизму развиваются симпатическая офтальмия и посттравматический аутоиммунный орхит [21, 78]. Две формы наследственной аутоиммунной полиэндокринопатии также позволяют лучше понять причину цитотоксической иммунопатологии. Синдром АРЕСЕД (autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia), при котором отмечается упорный кандидоз кожи и слизистых оболочек, аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желёз и признаки эктодермальной дисплазии, обусловлен мутацией гена AIRE в вилочковой железе (тимусе) [37]. В этом случае аутоиммунный процесс с цитотоксическим механизмом развития можно объяснить нарушением отбора Т-лимфоцитов в вилочковой железе, т. е. сохранением так называемых запрещённых клонов. При второй форме аутоиммунной полиэндокринопатии (IPEX; immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome), сочетающейся с воспалительными заболеваниями кишечника и экземой, напротив, нарушены процессы поддержания периферической толерантности, так как мутантным является ген молекулы FoxP3 регуляторных Т-лимфоцитов [52].

В лечении иммунопатологических реакций, реализуемых по II механизму, необходимо широко использовать внутривенную иммуноглобулинотерапию, эффективность которой связана с антиидиотипическими антителами в препарате, а также с блокирующим действием, т. е. экранированием аутоантигенов и затруднением доступа к ним агрессивных аутоантител. При ОВИДе и гипер-IgM-синдроме внутривенная иммуноглобулинотерапия является одновременно и базисным лечением иммунодефицитной болезни [115]. Эффективен также плазмаферез, при помощи которого можно удалить циркулирующие аутоантитела из кровотока, но следует помнить, что этот эфферентный метод может быть противопоказан больным с первичной гипои́ммуноглобулинемией или дефицитом других белков плазмы (компоненты системы комплемента, маннозосвязывающего протеина и др.). При тяжёлых формах IPEX показана пересадка костного мозга.

III тип. В основе этих реакций лежит взаимодействие растворимых антигенов с циркулирующими антителами IgG и IgM в сыворотке крови и других биологических средах. В последующем к Fc-фрагментам, связанным с антигеном иммуноглобулинов, присоединяется C1-компонент комплемента, образуя иммунные комплексы. Затем иммунные комплексы присоединяются к CR1-рецепторам эритроцитов и транспортируются этими форменными элементами к резидентным макрофагам печени и селезёнки, в которых происходит их элиминация. В норме эти реакции осуществляются для нейтрализации и последующего иммунного фагоцитоза патогенов или токсинов, находящихся в сыворотке крови (бактериемия, фунгеми́я, ви́ремия, токсе́мия) [36]. Базисными патологическими процессами, реализующимися по III типу, являются васкулит, неэрозивный артрит, поражение базальных мембран сосудистых сплетений – гломерул почек (гломерулонефрит), цилиарного тела глаза (иридоциклит), альвеол лёгких (пневмонит). При гистологическом исследовании наблюдается отложение в стенке сосудов, хрящевой ткани и базальной мембране органов депозитов из C1-, C3-, C4-компонентов комплемента, Fc-фрагментов антител и фибрина без клеточной инфильтрации или с появлением нейтрофильных гранулоцитов при хронизации процесса.

При гиперчувствительности к лекарственным средствам по этому механизму развивается так называемая сывороточная болезнь в случае парентерального введения препаратов, содержащих чужеродный белок [8]. Аналогом феномена Артюса, описанного впервые как иммунокомплексное осложнение, являются местные реакции при подкожном или внутримышечном введении белковой или полипептидной вакцины [35]. По этому механизму развивается также медикаментиндуцированный волчаночный синдром. Классическим проявлением аутоиммунных болезней, протекающих по иммунокомплексному механизму, является системная красная волчанка (СКВ) [7], узелковый периартериит [44], антифосфолипидный синдром [26].

В основе иммунокомплексной патологии могут лежать как функциональные, так и органические иммунодефициты. Первая причина функционального иммунодефицита, приводящего к развитию иммунокомплексной патологии, – одномоментное поступление в сыровотку крови большого количества антигена, превышающего физиологические резервы здоровой иммунной системы, как это отмечается при гельминтных инвазиях [32] и опухолях (паранеопластический синдром) [75], сопровождающихся продукцией так называемых растворимых антигенов, а также при некоторых вирусных инфекциях, например вирусном гепатите В (иммунокомплексный артрит) [40], при которых формируются периоды чрезвычайно высокой виремии. Иммунокомплексные реакции развиваются также при патологически повышенной проницаемости стенок капилляров, в частности при гиперсенситивном пневмоните [109]. Это вторая известная причина функционального иммунодефицита, лежащего в основе иммунопатологии III типа. В таких случаях иммунокомплексные расстройства в лёгких развиваются из-за слишком глубокого проникновения иммунных комплексов в ткань, из которой они не могут попасть в сосудистое русло. Обычно гиперсенситивный пневмонит связан с определёнными профессиональными вредностями (лёгкое фермера, лёгкое птицевода и др.) и не развивается в обычных условиях.

Обнаружены также и первичные иммунодефицитные болезни, сопровождающиеся развитием реакций III типа. Например, при ОВИД, гипер-IgM-синдроме и синдроме Блума дефицит антител приводит к образованию малых иммунных комплексов, которые плохо фагоцитируются в селезёнке и печени, а поэтому длительное время циркулируют в кровотоке и могут накапливаться в больших количествах [85]. Существует закономерность: чем крупнее иммунный комплекс, тем эффективнее его клиренс фагоцитами элиминационных органов, так как для фагоцитоза необходим корпускулярный объект. Укрупнение иммунных комплексов при неизменённом количестве антигенов осуществляется при помощи дополнительного присоединения антител, что невозможно в условиях гипои иммуноглобулинемии. Наследственный дефицит компонентов комплемента (C1, C2, C4) также приводит к нарушению солюбилизации и ресолюбилизации иммунных комплексов и распознавания их макрофагами при помощи рецепторов к комплементу [57, 63]. Описаны также наследственные иммунодефицитные болезни, связанные со сниженной аффинностью и авидностью антител, при которых имеет место нормальное или даже повышенное содержание иммуноглобулинов в сыровотке крови [115]. Механизм иммунокомплексной патологии в этих случаях аналогичен – низкоавидные антитела плохо распознают антиген из-за слабого сродства к его антигенным детерминантам и не способны эффективно укрупнять иммунные комплексы, не обеспечивая их надлежащий клиренс в элиминационных органах. При селективном дефиците IgA часто развивается СКВ, что, по-видимому, связано с ослаблением нейтрализации антигенов на слизистых оболочках и их чрезмерным поступлением в системный кровоток [59]. При наследственном нарушении экспрессии рецепторов CR1 эритроцитов развивается так называемый постинфекционный капилляротоксикоз (гиперсенситивный васкулит), что связано с ослабленной адсорбцией иммунных комплексов на эритроцитах и задержкой их транспортировки в селезёнку и печень, а также резким повышением пула иммунных комплексов, свободно циркулирующих в плазме крови [45].

В лечении иммунокомплексной патологии используют плазмаферез [9], при помощи которого механически удаляются циркулирующие иммунные комплексы, а также внутривенная иммуноглобулинотерапия [13], эффективность которой связана с солюбилизацией и ресолюбилизацией малых иммунных комплексов и превращением их в крупные структуры, подвергающиеся эффективному фагоцитозу в печени и селезёнке. При дефиците компонентов комплемента необходимо применение свежзамороженной плазмы крови в дозе 10–15 мг/кг [62], содержащей компоненты комплемента из крови здоровых людей в физиологических концентрациях. В случае дефицита CR1-рецепторов эритроцитов необходимо введение препаратов отмытых и размороженных эритроцитов доноров, у которых наблюдается нормальная экспрессия указанных рецепторов.

IV тип. Это клеточные реакции, в которых не принимают участия антитела. Патоморфологическим признаком является выраженная клеточная инфильтрация тканей, причём в зависимости от типа накапливающихся клеток различают подвиды этих реакций [4, 79, 89].

Реакции IVa типа опосредованы Т-хелперами 1-го типа, сопровождаются продукцией γ -ИФН, α -ФНО, β -ФНО и фиксированием макрофагов. В биоптатах обнаруживаются гистиоцитарная инфильтрация и гранулематоз. В норме обеспечивают защиту при туберкулёзе, лепре, сифилисе [54]. По этому механизму развивается макулопапулёзная сыпь на лекарственные препараты [101]. Реакции IVa типа лежат в основе ревматоидного артрита (суставные поражения) [91], болезни Крона [27] и саркоидоза [65].

Как показывают исследования, гранулематоз формируется в случае резистентного к фагоцитозу патогена. Классический пример – туберкулёз легких, возбудитель которого вырабатывает так называемый корд-фактор, блокирующий фаголизосомальное слияние [90]. Однако свойства патогена могут быть реализованы только в определённых условиях. Так, описано, что причиной микобактериоза, особенно вызванного атипичной микрофлорой, является сразу несколько первичных иммунодефицитов: дефицит гамма/дельта Т-лимфоцитов [17], нарушения в системе ИЛ12/R-ИЛ12 [10] и гамма-ИФН/R-гамма ИФН [94]. Классическое иммунодефицитное заболевание, являющееся моделью иммунопатологических реакций IVa типа, – хроническая гранулематозная болезнь [58]. Причина её в наследственном дефекте одной из субъединиц НАДФ-оксидазы, обеспечивающей выработку свободных радикалов кислорода в фагоцитах. Гранулематоз развивается из-за резкого снижения микробицидных свойств макрофагов и моноцитов, а непосредственной причиной этого патологического процесса являются условно-патогенные или даже сапрофитные каталазаположительные микроорганизмы и грамотрицательные палочки, которые легко перевариваются фагоцитами в обычных условиях. Как показано в последние годы, саркоидоз является неотъемлемым компонентом ОВИД, т. е. обусловлен гипоиммуноглобулинемией [30]. Связующим звеном между дефицитом антител и гранулематозом в этом случае являются герпесвирусы, особенно EBV [1] и HHV-8 [24, 99]. Эти патогены индуцируют лимфопролиферативные изменения в лёгких, поскольку не происходит ограничения их диссеминации в тканях при помощи иммуноглобулинов. Причиной болезни Крона является генетически детерминированное нарушение экспрессии NOD2-рецепторов фагоцитов, что затрудняет внутриклеточное разрушение условно-патогенных и даже сапрофитных микроорганизмов, обитающих в норме в кишечнике человека [87].

Реакции IVb типа опосредованы Т-хелперами 2-го типа, сопровождаются продукцией ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и активизацией эозинофильных гранулоцитов. В норме обеспечивают защиту от тканевых форм гельминтов, например при трихинеллёзе и токсокарозе [26]. По этому механизму развивается так называемая макулопапулёзная сыпь с эозинофилией [51], а также DIHS/DRESS (drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) – синдромокомплекс, в состав которого входят макулопапулёзная сыпь, эозинофилия, лимфаденопатия, лихорадка и системные симптомы (гепатит, нефрит, энце-

фалопатия и др.) [50]. IVb-реакции наряду с реакциями I типа лежат в основе аутоиммунного синдрома Чарджа–Стросса. Как причину DIHS/DRESS рассматривают следующие первичные иммунодефициты: дисфункцию регуляторных Т-лимфоцитов [97], дефицит молекулы CD122 естественных киллеров [46], ОВИД и другие формы гипои иммуноглобулинемии [66]. Более того, описан случай ОВИД, который по клиническим симптомам полностью имитировал DIHS/DRESS, хотя больной не принимал лекарственных средств [93]. Как и в случае с саркоидозом, при DIHS/DRESS важную патогенетическую роль играет реактивированная герпесвирусная инфекция, особенно HHV-6 [100]. Предложены вирусная, аутоиммунная и синтетическая теории этой иммунопатологии [71, 92].

Реакции IVc типа опосредованы цитотоксическими Т-лимфоцитами, разрушающими мишени при помощи перфорина и гранзимов. В норме так ликвидируются вирусинфицированные клетки [55]. Патоморфологическим признаком является лимфоцитарная инфильтрация ткани. По такому механизму развивается синдром Стивенса–Джонсона/токсического эпидермального некролиза (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis; SJS/TEN) в ответ на некоторые лекарственные средства [41]. Что касается аутоиммунных осложнений, то IVc-реакции лежат в основе аутоиммунного гепатита [111], тиреоидита Хашимото [20] и сахарного диабета типа 1 [82]. Причиной SJS/TEN является дефицит или дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов, которые в норме ограничивают активность аутореактивных цитотоксических Т-клеток. Реактивированные герпесвирусные инфекции являются кофактором при развитии этой патологии [11].

IVd-реакции инициируются ИЛ-8, ГМ-КСФ или опосредованы так называемыми Т-хелперами 17, сопровождаются секрецией ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и активацией нейтрофильных гранулоцитов. В тканях отмечается нейтрофильная инфильтрация. При устранении инфекционных агентов с помощью каскада, запускаемого ИЛ-8 и ГМ-КСФ, осуществляется защита от стафило- и стрептококков с развитием гнойного воспаления [114]. Как показано недавно, система ИЛ-17 незаменима при острой фазе инвазии, вызванной *Trypanosoma cruzi* [64].

При медикаментиндуцированной патологии по этому механизму развивается острый генерализованный эритематозный пустулёз [86]. Среди аутоиммунных заболеваний IVd-реакции лежат в основе болезни Бехчета [49] и, по-видимому, являются компонентом патогенеза рассеянного склероза [94]. Моделями IVd-реакций являются следующие первичные иммунодефициты: дефицит молекул адгезии нейтрофильных гранулоцитов [88], дефицит маннозосвязывающего белка [60], дефицит компонентов системы комплемента [76] и ОВИД [38], при которых отмечаются высокий нейтрофилёз и множественные нейтрофильные инфильтраты в органах в ответ на условно-патогенные кокки. Причина подобных расстройств состоит в нарушении распознавания антигенов на уровне врождённого иммунитета из-за дефицита опсоинов (антитела, компоненты комплемента, маннозосвязывающий протеин) или затруднённое прикрепление фагоцитов к патогену, как это отмечается при первичном дефиците молекул адгезии.

В лечении клеточных иммунопатологических реакций используют моноклональные антитела к α -ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, цертолимумаб) [48, 83] или растворимые рецепторы к этому цитокину (этанерцепт) [48], эффективные при IVa-реакциях. В случае гипои иммуноглобулинемии показана длительная внутривенная иммуноглобулинотерапия [12]. Вместе с тем плазмаферез неэффективен в большинстве случаев и даже может потенцировать герпесвирусную инфекцию. При хронической гранулематозной болезни, как и при нарушениях в системе γ -ИФН/R- γ -ИФН, показана длительная терапия препаратами γ -ИФН. При дефиците регуляторных Т-клеток эффективна трансплантация костного мозга, однако в случае ограниченных медикаментопосредованных реакций целесообразна острая десенсибилизация [28], рекомендованная во всех случаях, кроме SJS/TEN из-за тяжёлого течения синдрома. При саркоидозе, DIHS/DRESS и SJS/TEN показаны также идентификация и лечение реактивированной герпес-

вирусной инфекции, учитывая важную патогенетическую роль этих агентов при указанной иммунопатологии.

Недостатки классификации

В первую очередь следует отметить, что классификация Джелла и Кумбса патогенетическая и не описывает происхождения иммунопатологии, а ведь именно идентификация причины болезни позволяет назначить наиболее эффективное этиотропное лечение. В классификации охарактеризованы универсальные механизмы иммунного ответа и нет чётких критериев дифференциации нормы и патологии, например IgE-зависимой дегрануляции тучных клеток в ответ на кишечную нематоду и апоии на пищевые аллергены. Очень мало заболеваний, патогенез которых можно объяснить одним из выделенных механизмов иммунопатологии. Большинство заболеваний развивается одновременно по двум, трём или даже четырём механизмам, что ставит под сомнение предложенные классификационные критерии с точки зрения клинической практики. Классический пример – ревматизм, при котором кардит развивается по цитотоксическому, олигоартрит и кольцевидная эритема – по иммунокомплексному, а подкожные узелки – по клеточному механизмам. Некоторые иммунные механизмы вообще не отражены в классификации, например антителозависимая клеточноопосредованная цитотоксичность, играющая важную роль как компонент патогенеза аутоиммунного гепатита, тиреоидита Хашимото, рассеянного склероза, миастении гравис. Спонтанная клеточноопосредованная цитотоксичность, реализуемая естественными киллерами, также не вошла в классификацию, однако это не единственные примеры подобных упущений.

Псевдоаллергические реакции

От иммунопатологических реакций следует отличать ряд схожих по клинике осложнений, не связанных с деятельностью адаптивного иммунитета. Классическим примером являются псевдоаллергические реакции, при которых отсутствует иммунная фаза, однако реализуются патохимическая, патофизиологическая и клиническая стадии патологического процесса [43]. Как ни странно, при первичных иммунодефицитах повышен риск развития не только аллергической, но и псевдоаллергической патологии, хотя последняя протекает без вовлечения иммунокомпетентных клеток. Например, при избирательном дефиците IgE часто встречаются анафилактоидные реакции, хотя у этих больных не только не повышены, но и почти не синтезируются антитела именно того изотипа, которые опосредуют анафилаксию [102]. Более того, некоторые первичные иммунодефициты проявляются исключительно в виде псевдоаллергии, не приводя к развитию каких-либо других симптомов. Классическим примером является наследственный ангионевротический отёк – генетически детерминированное аутосомно-доминантное заболевание, обусловленное дефицитом или дисфункцией C1-ингибитора комплемента, т. е. недостаточностью гуморального звена врожденного иммунитета [29]. В норме реакции, идентичные псевдоаллергическим, реализуются при пищеварении и травмах кожи. В первом случае при поступлении химуса в кишечник происходит дегрануляция тучных клеток от растяжения стенки кишки и высвобождение гистамина, который обеспечивает полнокровие кишечника и повышение проницаемости кишечных сосудов, что является залогом эффективного всасывания питательных веществ. Во втором случае в месте травмы кожи происходит разрушение тучных клеток и выделение гистамина, который опосредует развитие защитного локального асептического воспаления для профилактики раневой инфекции и ограничения инфекционных агентов в зоне входных ворот.

P-i концепция

В последнее время предложена так называемая p-i концепция для объяснения иммунопатологических осложнений лекарственной терапии у некоторых больных. Установлено, что D-пеницилламин может встраиваться в карман Беркмана молекул HLA-II антигенпрезентирующих клеток, индуцируя в дальнейшем волчаночный синдром. В последующем доказана возможность прямого взаимодействия гаптенных лекарственных средств с TCR T-лимфоцитов. В обоих случаях реализуется иммунный ответ на препарат без предварительного процессинга в антигенпрезентирующей клетке, а клиническая

картина напоминает системную красную волчанку (СКВ). Риск развития таких осложнений связан с определенным HLA-фенотипом. Так, иммунопатологические реакции при приеме препаратов золота часто встречаются у носителей аллеля HLA-DR3 [91]. В норме этот механизм участвует в поддержании иммунной памяти. Например, фолликулярные дендритные клетки длительно сохраняют в своих молекулах HLA-II иммуногенные пептиды распознанных ранее антигенов для взаимодействия с В-клетками памяти с целью защиты их от апоптоза.

Обсуждение

В данной публикации рассмотрена последняя редакция классификации иммунопатологических реакций Джелла и Кумбса с позиции теории иммунодефицитов. Это наиболее убедительная в настоящее время теория, объясняющая происхождение иммунопатологических осложнений дефицитом или дефектами тех или иных компонентов иммунной системы человеческого организма, опосредующих аномальную реактивность в ответ на эндо- и экзогенные факторы. Данная теория имеет наиболее обширную доказательную базу и исчерпывающе описывает механизмы развития иммунопатологии во многих случаях. Как показывают экспериментальные и клинические исследования, один и тот же иммунодефицит может быть причиной разных иммунопатологических реакций и, наоборот, одно и то же иммунопатологическое осложнение – следствием различных иммунодефицитных болезней. Например, дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов является причиной атопии (I тип реакций), аутоиммунной полиэндокринопатии (IIa и IIb), DIHS/DRESS (IVb) и SJS/TEN (IVc). Вместе с тем СКВ может быть следствием ОВИД (Т-зависимой гипоиммуноглобулинемии), дефицита компонентов комплемента C1, C2 или C4, дефицита CR-1 эритроцитов, избирательного дефицита IgA или снижения аффинности/авидности антител. Дефицит DAF описан как причина цитопении в ответ на поступление ксенобиотиков, гематологического криза при СКВ и неспецифического язвенного колита. Более того, у одного пациента может быть несколько первичных иммунодефицитов, опосредующих развитие иммунопатологических реакций разных типов, которые отягощают друг друга. Так, описан случай СКВ, при которой васкулит (III тип реакций) был вызван гипоиммуноглобулинемией, а гематологический криз (IIa) – дефицитом ингибитора комплемента DAF [3].

Однако иммунодефициты не только повышают риск развития иммунопатологии, но и могут обуславливать устойчивость к тем или иным иммунопатологическим реакциям. Например, при болезни Брутона отмечается естественная резистентность к вирусу Эпштейна–Барр, что связано с глубоким дефицитом В-лимфоцитов – основных резервуаров этого патогена в человеческом организме [31]. Поэтому у таких больных не развиваются иммунопатологические осложнения, ассоциированные с хроническим мононуклеозом. Как известно, вирус Эпштейна–Барр может опосредовать возникновение аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, СКВ, синдрома Шегрена, тиреоидита Хашимото и синдрома Гийена–Барре. В связи с этим сочетание нескольких иммунодефицитов у одного больного не обязательно усугубляет тяжесть клинической симптоматики, но может в некоторых случаях способствовать уменьшению клинических проявлений иммунопатологии. Так, при сочетании дефицита DAF и компонента комплемента C9 значительно уменьшается тяжесть гематологических атак по сравнению с больными только с дефицитом DAF, поскольку в первом случае снижена активность мембранатакающих комплексов, непосредственно разрушающих форменные элементы крови и лейкоциты путём осмотического лизиса [56].

Выявление причинных иммунодефицитных болезней имеет не только важное теоретическое и диагностическое значение, но и позволяет осуществить первичную или вторичную профилактику иммунопатологических осложнений. Действительно, многие первичные иммунодефициты являются потенциально курабельными заболеваниями. Например, компенсации ОВИДа можно достичь длительной внутривенной иммуноглобулинотерапией, как это показано в исследовании I. Вауги и соавт. [12], причём механизм действия препаратов антител связан с потенцированием В-клеточных клонов через воздействие на их Fc-рецепторы. Наследствен-

ный дефицит миелопероксидазы фагоцитов можно устранить длительным использованием препаратов гамма-интерферона. Эти же лекарственные средства эффективны в лечении нарушений в системе γ -ИФН/R- γ -ИФН, а также при хронической гранулематозной болезни и синдроме Джоба. При синдроме Вискотта–Олдрича показана пересадка костного мозга или генная терапия.

Достижения клинической иммунологии пока ещё очень ограниченно используются в клинической практике. Необходимо создание действенных алгоритмов диагностики и лечения иммунодефицитов у больных с иммунопатологическими осложнениями, что может обеспечить нивелирование или модификацию течения аллергического или аутоиммунного синдромов, а у их родственников – первичную профилактику иммунопатологии при своевременном назначении иммунотерапии.

**Классификация иммунопатологических реакций по П. Джеллу и Р. Кумбсу
последнего пересмотра в свете теории иммунодефицитов**

Тип реакции	Физиологическое значение	Аллергия или влияние на лекарственную терапию	Аутоиммунитет и идиопатическая иммунопатология	Первичные иммунодефициты как естественные модели
I	Защита от кишечных нематод	Крапивница, отёк Квинке, анафилактиксия	Синдром Чарджа–Стросса (как компонент патогенеза)	Две формы селективного иммунодефицита, синдромы Вискотта–Олдрича, Оменна, Ди Джорджи, Джоба, IPЕХ, избирательный дефицит IgA, ОВИД и другие формы гипои́ммуноглобулинемии
IIa	Микробицидный иммунный ответ против экстрацеллюлярных бактерий и грибов, а также вирионов сложных вирусов	Медикамент-индуцированная цитопения	Аутоиммунная цитопения, синдром Гудпасчера, вульгарная пузырчатка	Дефицит DAF и MIFL, ОВИД, гипер-IgM-синдром, избирательный дефицит IgA, APЕCED, IPЕХ
IIb ₁	Регуляция обмена веществ (?)	Потенцирование эффектов препаратов – стимуляторов рецепторов с индукцией непереносимости	Тиреотоксикоз, синдром Кушинга	APЕCED, IPЕХ, ОВИД и другие формы гипои́ммуноглобулинемии
IIb ₂	Нейтрализация микроорганизмов на слизистых оболочках	Нейтрализация белковых препаратов с индукцией фармакорезистентности	Аддисонова болезнь, миастения гравис, аутоиммунная пернициозная анемия	
III	Устранение микробии и токсемии	Сывороточная болезнь, медикаментиндуцированные волчаночный синдром и гломерулонефрит, гиперсенситивный пневмонит	СКВ, узелковый периартериит, антифосфолипидный синдром	ОВИД и другие формы гипои́ммуноглобулинемии, нарушенная avidность/аффинность антител, избирательный дефицит IgA, дефицит CR-1 эритроцитов, дефицит компонентов комплемента C1, C2 или C4

Тип реакции	Физиологическое значение	Аллергия или влияние на лекарственную терапию	Аутоиммунитет и идиопатическая иммунопатология	Первичные иммунодефициты как естественные модели
IVa	Защита от интрацеллюлярных патогенов (возбудители туберкулёза, лепры, сифилиса и др.)	Макулопапулёзная сыпь	Ревматоидный артрит, болезнь Крона, саркоидоз	Хроническая гранулематозная болезнь, дефицит рецепторов NOD2 фагоцитов, ОВИД, избирательный дефицит IgA, дефицит гамма/дельта Т-лимфоцитов, нарушение в системах ИЛ12/R-ИЛ12 и γ -ИФН/R- γ -ИФН
IVb	Защита от тканевых форм гельминтов (эхинококкоз, трихинеллёз, токсокароз и др.)	Макулопапулёзная сыпь с эозинофилией, DIHS/DRESS	Синдром Чарджа–Стросса (как компонент патогенеза)	ОВИД и другие формы гипои иммуноглобулинемии, дефицит CD 122 естественных киллеров, дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов
IVc	Защита от вирусов в стадии внутриклеточной репродукции или латентности	Буллёзная сыпь, SJS/TEN	Тиреоидит Хашимото, аутоиммунный гепатит, сахарный диабет 1 типа	Дисфункция регуляторных Т-лимфоцитов
IVd				
ИЛ-8, ГМ-КСФ	Защита от прогенных кокков и некоторых грамотрицательных бактерий (<i>E. coli</i> и др.)	Острый генерализованный эритематозный пустулёз	Болезнь Бехчета как компонент патогенеза рассеянного склероза	Дефицит адгезионных молекул фагоцитов, ОВИД и другие формы гипои иммуноглобулинемии, дефицит компонентов комплемента и маннозосвязывающего протеина
Th 17	Защита от острой фазы инвазии, вызванной <i>T. cruzi</i>			

Список литературы

1. Казмірчук В. Є., Мірошникова М. І. Етіологічний чинник саркоїдозу – Епштейна–Барра вірусна інфекція // Ліки України. – 2003. – № 3. – С. 55–61.
2. Aghamohammadi A., Sedighipour L., Saeed S. E. et al. Alterations in humoral immunity in relatives of patients with common variable immunodeficiency // J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 18, N 4. – P. 266–271.
3. Alegretti A. P., Mucenic T., Merzoni J. et al. Expression of CD55 and CD59 on peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus (SLE) patients // Cell. Immunol. – 2010. – Vol. 265, N 2. – P. 127–132.
4. Allen P. Kaplan. Drug allergy: new concepts regarding interactions among drugs, T-lymphocytes and antigen presenting cell // Int. J. Immunorehab. – 2011. – Vol. 13, N 1. – P. 8–9.
5. Andrada J. A., Murray F. T., Andrada E. C. et al. Cushing's syndrome and autoimmunity // Arch. Pathol. Lab. Med. – 1979. – Vol. 103, N 5. – P. 244–246.
6. Ang C. C., Wang Y. S., Yoosuff E. L. et al. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients // J. Am. Acad. Dermatol. – 2010. – Vol. 63, N 2. – P. 219–227.
7. Anolik J. H. B cell biology and dysfunction in SLE // Bull. NYU Hosp. Jt. Dis. – 2007. – Vol. 65, N 3. – P. 182–186.
8. Aujero M. P., Brooks S., Li N., Venna S. Severe serum sickness-like type III reaction to insulin detemir // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64, N 6. – P. 127–128.
9. Aydin Z., Gursu M., Karadag S. et al. Role of plasmapheresis performed in hemodialysis units for the treatment of anti-neutrophilic cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitides // Ther. Apher. Dial. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 493–498.

10. *Aytekin C., Dogu F., Tuycun N.* et al. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis and recurrent oral candidiasis in an infant with a new mutation leading to interleukin-12 receptor beta-1 deficiency // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 21, N 5. – P. 401–404.
11. *Azukizawa H.* Animal models of toxic epidermal necrolysis // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 255–260.
12. *Bayry J., Fournier EM., Maddur M. S.* et al. Intravenous immunoglobulin induces proliferation and immunoglobulin synthesis from B cells of patients with common variable immunodeficiency: a mechanism underlying the beneficial effect of IVIg in primary immunodeficiencies // *J. Autoimmun.* – 2011. – Vol. 36, N 1. – P. 9–15.
13. *Berger M.* Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 6. – P. 532–538.
14. *Borges W. G., Augustine N. H., Hill H. R.* Defective interleukin-12/interferon-gamma pathway in patients with hyperimmunoglobulinemia E syndrome // *J. Pediatr.* – 2000. – Vol. 136, N 2. – P. 176–180.
15. *Bougie D. W., Birenbaum J., Rasmussen M.* et al. Quinine-dependent, platelet-reactive monoclonals mimic antibodies found in patients with quinine-induced immune thrombocytopenia // *Blood.* – 2009. – Vol. 113, N 5. – P. 1105–1111.
16. *Cabral A. R., Cabiedes J., Alarcón-Segovia D.* et al. Phospholipid specificity and requirement of beta 2-glycoprotein-I for reactivity of antibodies from patients with primary antiphospholipid syndrome // *J. Autoimmun.* – 1992. – Vol. 5, N 6. – P. 787–801.
17. *Caccamo N., Sireci G., Meraviglia S.* et al. Gamma/delta T cells condition dendritic cells in vivo for priming pulmonary CD8 T cell responses against *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. J. Immunol.* – 2006. – Vol. 36, N 10. – P. 2681–2690.
18. *Carlisle M. S.* Intestinal mucus entrapment of *Trichinella spiralis* larvae induced by specific antibodies // *Immunology.* – 1991. – Vol. 74. – P. 546–551.
19. *Catelain A., Cousin F., Freymond N.* et al. Vaccine-induced urticaria: how to differentiate allergy (IgE) from pseudoallergy? // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2004. – Vol. 131, N 3. – P. 239–243.
20. *Caturegli P., Kimura H., Rocchi R.* et al. Autoimmune thyroid diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19, N 1. – P. 44–48.
21. *Chang G. C., Young L. H.* Sympathetic ophthalmia // *Semin. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 26, N 4–5. – P. 316–320.
22. *Cheng C. Y., Mruk D. D.* The Blood-testis barrier and its implications for male contraception // *Pharmacol. Rev.* – 2011. – Oct. 28. [Epub. ahead of print].
23. *Cruz A. A., Lima F., Sarinho E.* et al. Safety of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection // *Clin. Exp. Allergy.* – 2007. – Vol. 37, N 2. – P. 197–207.
24. *Di Alberti L., Piattelli A., Artese L.* et al. Human herpesvirus 8 variants in sarcoid tissues // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, N 9092. – P. 1655–1661.
25. *Di Alberti L., Porter S. R., Piatelli A.* et al. Human herpesvirus 8 and sarcoidosis // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351, N 9115. – P. 1589–1590.
26. *Dvorožňáková E., Hurníková Z., Kolodziej-Sobocińska M.* Development of cellular immune response of mice to infection with low doses of *Trichinella spiralis*, *Trichinella britovi* and *Trichinella pseudospiralis* larvae // *Parasitol. Res.* – 2011. – Vol. 108, N 1. – P. 169–176.
27. *Dykes P. W.* Delayed hypersensitivity in Crohn's disease // *Proc. R. Soc. Med.* – 1970. – Vol. 63, N 9. – P. 906–908.
28. *Fam A. G., Dunne S. M., Iazzetta J., Paton T. W.* Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions // *Arthritis Rheumatism.* – 2001. – Vol. 44, N 1. – P. 231–238.
29. *Farkas H., Csuka D., Gács J.* et al. Lack of increased prevalence of immunoregulatory disorders in hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 141, N 1. – P. 58–66.
30. *Fasano M. B., Sullivan K. E., Sarpong S. B.* et al. Sarcoidosis and common variable immunodeficiency: report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* – 1996. – Vol. 75, N 5. – P. 251–261.
31. *Faulkner G. C., Burrows S. R., Khanna R.* et al. X-Linked agammaglobulinemia patients are not infected with Epstein-Barr virus: implications for the biology of the virus // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, N 2. – P. 1555–1564.
32. *Finkelman F. D.* Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models // *Ann. Rev. Immunol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 505–533.

33. *Fitzhugh D. J., Lockey R. F.* Allergen immunotherapy: a history of the first 100 years // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 6. – P. 554–559.
34. *Gell P. G. H., Coombs R. R. A.* The classification of allergic reactions underlying disease. In *Clinical Aspects of Immunology* (R. R. A. Coombs, P. G. H. Gell, eds) // Blackwell Science. – 1963.
35. *Gell P. G., Hinde I. T.* Observations on the histology of the Arthus reaction and its relation to other known types of skin hypersensitivity // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* – 1954. – Vol. 5, N 1. – P. 23–46.
36. *Gilles J. H.* Role of anti-idiotypic antibodies in immune tolerance induction // *Haemophilia.* – 2010. – Vol. 16, N 102. – P. 80–83.
37. *Giordano C., Modica R., Allotta M. L.* et al. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal-Dystrophy (APECED) in Sicily: confirmation that R203X is the peculiar AIRE gene mutation // *J. Endocrinol. Invest.* – 2011[Epub. ahead of print].
38. *Giovannetti A., Pierdominici M., Mazzetta F.* et al. Unravelling the complexity of T cell abnormalities in common variable immunodeficiency // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, N 6. – P. 3932–3943.
39. *Grando S. A.* Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities // *Autoimmunity.* – 2011. – [Epub. ahead of print].
40. *Guenoc X., Narbonne V., Jousse-Joulin S.* et al. Is screening for hepatitis B and hepatitis C useful in patients with recent-onset polyarthritides? The ESPOIR cohort study // *J. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 36, N 7. – P. 1407–1413.
41. *Harr T., French L. E.* Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome // *Orphanet. J. Rare Dis.* – 2010. – Vol. 5. – P. 39.
42. *Hellerud B. C., Aase A., Herstad T. K.* et al. Critical roles of complement and antibodies in host defense mechanisms against *Neisseria meningitidis* as revealed by human complement genetic deficiencies // *Infect. Immun.* – 2010. – Vol. 78, N 2. – P. 802–809.
43. *Hermes B., Hein U. R., Henz B. M.* Assessment of psychological aspects during systemic provocation tests in patients with pseudoallergic drug reactions // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Vol. 20, N 7. – P. 800–803.
44. *Iarygin N. E., Shilkina N. P., Romanov V. A., Panchenko S. V.* Clinical and morphological manifestations of the pathomorphosis of periarteritis nodosa // *Arkh. Patol.* – 1984. – Vol. 46, N 10. – P. 26–31.
45. *Ida K., Mornaghi R., Nussenzweig V.* Complement receptor (CR-1) deficiency in erythrocytes from patients with systemic lupus erythematosus // *J. Exp. Med.* – 1982. – Vol. 155, N 5. – P. 1427–1438.
46. *Inaoka M.* Innate immunity and hypersensitivity syndrome. *Toxicology.* – 2005. – Vol. 209, N 2. – P. 161–163.
47. *Ito T., Taniuchi S., Tsuji S.* et al. Diagnosis of autoimmune neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2011. – Vol. 33, N 7. – P. 552–555.
48. *Jamnitski A., Bartelds G. M., Nurmohamed M. T.* The presence or absence of antibodies to infliximab or adalimumab determines the outcome of switching to etanercept // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70, N 2. – P. 284–288.
49. *Kaneko F., Oyama N., Yanagihori H.* et al. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Beh et's Disease // *Eur. J. Dermatol.* – 2008. – Vol. 18, N 5. – P. 489–498.
50. *Kano Y., Ishida T., Hirahara K.* et al. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome // *Med. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 94, N 4. – P. 743–759.
51. *Kano Y., Shiohara T.* The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 29, N 3. – P. 481–501.
52. *Kobayashi I., Kubota M., Yamada M.* et al. Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3 // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 141, N 1. – P. 83–89.
53. *Lafeuille M. H., Duh M. S., Zhang J.* et al. Concomitant asthma medication use in patients receiving omalizumab: results from three large insurance claims databases // *J. Asthma.* – 2011. – Vol. 48, N 9. – P. 923–930.
54. *Latorre I., Altet N., de Souza-Galvão M.* et al. Specific *Mycobacterium tuberculosis* T-cell responses to RD1-selected peptides for the monitoring of anti-tuberculosis therapy // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2011. Sep 19[Epub. ahead of print].
55. *Li Q., Kobayashi M., Kawada T.* Effect of ziram on natural killer, lymphokine-activated killer, and cytotoxic T-lymphocyte activity // *Arch. Toxicol.* – 2011[Epub. ahead of print].

56. Lin F., Spencer D., Hatala D. A. et al. Decay-accelerating factor deficiency increases susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis: role for complement in inflammatory bowel disease // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172, N 6. – P. 3836–3841.
57. Lipsker D., Hauptmann G. Cutaneous manifestations of complement deficiencies // *Lupus.* – 2010. – Vol. 19, N 9. – P. 1096–1106.
58. Loffredo L. Chronic granulomatous disease // *Intern. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 6, N 1. – P. 125–128.
59. Mantovani A. P., Monclaro M. P., Skare T. L. Prevalence of IgA deficiency in adult systemic lupus erythematosus and the study of the association with its clinical and autoantibody profiles // *Rev. Bras. Reumatol.* – 2010. – Vol. 50, N 3. – P. 273–282.
60. Martin P., Lerner A., Johnson L. et al. Inherited mannose-binding lectin deficiency as evidenced by genetic and immunologic analyses: association with severe recurrent infections // *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.* – 2003. – Vol. 91, N 4. – P. 386–392.
61. Matthews D. C., Syed A. A. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease // *Eur. J. Intern. Med.* – 2011. – Vol. 22, N 3. – P. 213–216.
62. Mehta P., Norsworthy P. J., Hall A. E. et al. SLE with C1q deficiency treated with fresh frozen plasma: a 10-year experience // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49, N 4. – P. 823–824.
63. Miller G. W., Nussenzweig V. A new complement function: solubilization of antigen-antibody aggregates // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1975. – Vol. 72. – P. 418–422.
64. Miyazaki Y., Hamano S., Wang S. et al. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, N 2. – P. 1150–1157.
65. Müller-Quernheim J. Activation of immune cells in sarcoidosis: immunopathogenic and clinical implications // *Immun. Infekt.* – 1995. – Vol. 23, N 3. – P. 80–85.
66. Nakashima H., Yamane K., Ihn H. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and increase in serum IgE level // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 210, N 4. – P. 349–352.
67. Nigam R., Bhatia E., Miao D. et al. Prevalence of adrenal antibodies in Addison's disease among north Indian Caucasians // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2003. – Vol. 59, N 5. – P. 593–598.
68. Ozcan E., Notarangelo L. D., Geha R. S. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122, N 6. – P. 1054–1062.
69. Park J. H., Levinson S. I. Granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease (Gt LILD) in common variable immunodeficiency (CVID) // *Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 134, N 2. – P. 97–103.
70. Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373, N 9665. – P. 759–767.
71. Picard D., Janela B., Descamps V. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T-cell response // *Sci. Transl. Med.* – 2010. – Vol. 2, N 46. – P. 46–62.
72. Pichler W. J. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 2. – P. 301–305.
73. Pioniouk V. I., Snapper S. B., Kettner A. et al. Impaired signaling via the high-affinity IgE receptor in Wiskott-Aldrich syndrome protein-deficient mast cells // *Int. Immunol.* – 2003. – Vol. 15, N 12. – P. 1431–1440.
74. Poddar B., Singhal S., Azim A. et al. Goodpasture's syndrome in children // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2010. – Vol. 21, N 5. – P. 935–939.
75. Posner J. B. Immunology of paraneoplastic syndromes: overview // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 998. – P. 178–186.
76. Purwar R., Bäumer W., Niebuhr M. et al. A protective role of complement component 3 in T cell-mediated skin inflammation // *Exp. Dermatol.* – 2011 Sep. – Vol. 20, N 9. – P. 709–714.
77. Rabesandratana H., Toutant J. P., Reggio H. et al. Decay-accelerating factor (CD55) and membrane inhibitor of reactive lysis (CD59) are released within exosomes during *In vitro* maturation of reticulocytes // *Blood.* – 1998. – Vol. 91, N 7. – P. 2573–2580.
78. Raitisina S. S., Nilovsky M. N. Posttraumatic aspermatogenesis: resemblance of pathogenesis of autoallergic and posttraumatic orchitis // *Folia Biol. (Praha).* – 1967. – Vol. 13, N 6. – P. 450–456.
79. Rajan T. V. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation // *Trends Immunol.* – 2003. – Vol. 24, N 7. – P. 376–379.
80. Ramyar A., Aghamohammadi A., Moazzami K. et al. Presence of idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in the patients with common variable immunodeficiency // *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 7, N 3. – P. 169–175.
81. Roa S., Isidoro-Garcia M., Davila I. et al. Molecular analysis of activation-induced cytidine deaminase gene in immunoglobulin-E deficient patients // *Clin. Dev. Immunol.* – 2008. – Vol. 2008. – P. 146715.

82. Roep B. O., Peakman M. Diabetogenic T-lymphocytes in human type 1 diabetes // *Curr. Opin. Immunol.* – 2011. [Epub. ahead of print].
83. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – Vol. 2. – CD007649.
84. Saito H., Tsurikisawa N., Tsuburai T. et al. The proportion of regulatory T cells in the peripheral blood reflects the relapse or remission status of patients with Churg-Strauss syndrome // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 155, N 1. – P. 46–52.
85. Sarmiento E., Mora R., Rodriguez-Mahou M. et al. Autoimmune disease in primary antibody deficiencies // *Allergol. Immunopathol (Madr).* – 2005. – Vol. 33, N 2. – P. 69–73.
86. Schmid S., Kuechler PC., Britschgi M et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 161(6. – P. 2079–2086.
87. Schnitzler F., Seiderer J., Stallhofer J. et al. Dominant disease-causing effect of NOD2 mutations in a family with all family members affected by Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. [Epub. ahead of print].
88. Schnoor M., Lai F. P., Zarbock A. et al. Cortactin deficiency is associated with reduced neutrophil recruitment but increased vascular permeability in vivo // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208, N 8. – P. 1721–1735.
89. Schnyder B., Pichler W. J. Mechanisms of drug-induced allergy // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84, N 3. – P. 268–272.
90. Schoenen H., Bodendorfer B., Hitchens K. et al. Cutting edge: Mincle is essential for recognition and adjuvanticity of the mycobacterial cord factor and its synthetic analog trehalose-dibehenate // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, N 6. – P. 2756–2760.
91. Shah P., Griffith S. M., Shadforth M. F. et al. Can gold therapy be used more safely in rheumatoid arthritis? Adverse drug reactions are more likely in patients with nodular disease, independent of HLA-DR3 status // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31, N 10. – P. 1903–1905.
92. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses // *Allergol. Int.* – 2006. – Vol. 55, N 1. – P. 1–8.
93. Shirai S., Hashino S., Morita R. et al. Hypogammaglobulinemia with a clinical course similar to that of drug-induced hypersensitivity syndrome // *Rinsho. Ketsueki.* – 2009. – Vol. 50, N 1. – P. 23–28.
94. Sologuren I., Boisson-Dupuis S., Pestano J. et al. Partial recessive IFN- γ R1 deficiency: genetic, immunological and clinical features of 14 patients from 11 kindreds // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20, N 8. – P. 1509–1523.
95. Stites D. P., Ishizaka K., Fudenberg H. H. The relationship of IgA and IgE deficiency // *Birth. Defects Orig. Artic. Ser.* – 1975. – Vol. 11, N 1. – P. 151–153.
96. Suzuki S., Utsugisawa K., Nagane Y. et al. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis // *Autoimmune Dis.* – 2011. – Vol. 2011. – P. 740583.
97. Takahashi R., Kano Y., Yamazaki Y. et al. Defective regulatory T-cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome // *J. Immunol* – 2009. – Vol. 15. – P. 8071–8079.
98. Teraki Y., Shibuya M., Izaki S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2010. – Vol. 35, N 7. – P. 723–728.
99. Theate I., Michaux L., Dardenne S. et al. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease occurring in a patient with sarcoidosis treated by methotrexate and methylprednisolone // *Eur. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 69, N 4. – P. 248–253.
100. Tohyama M., Hashimoto K. Drug-induced hypersensitivity syndrome and HHV-6 reactivation // *Uirusu.* – 2009. – Vol. 59, N 1. – P. 23–30.
101. Tohyama M., Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38, N 3. – P. 222–228.
102. Unsworth D. J., Virgo P. F., Lock R. J. Immunoglobulin E deficiency: a forgotten clue pointing to possible immunodeficiency? // *Ann. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 48, N 5. – P. 459–461.
103. Vélez de Mendizábal N., Carneiro J., Solé R. V. et al. Modeling the effector – regulatory T cell cross-regulation reveals the intrinsic character of relapses in Multiple Sclerosis // *BMC. Syst. Biol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 114.
104. Verbsky J. W., Chatila T. A. T-regulatory cells in primary immune deficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, N 6. – P. 539–544.

105. Wan T., Bevil R. L., Fabiane S. M. et al. The crystal structure of IgE Fc reveals an asymmetrically bent conformation // *Nature Immun.* – 2002. – Vol. 3. – P. 681–686.
106. Yonemura Y., Kawakita M., Koito A. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria with coexisting deficiency of the ninth component of complement: lack of massive haemolytic attack // *Br. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 74, N 1. – P. 108–113.
107. Yuste J., Sen A., Truedsson L. et al. Impaired opsonization with complement and phagocytosis of *Streptococcus pyogenes* in sera from subjects with inherited C2 deficiency // *Microbes Infect.* – 2010. – Vol. 12, N 8-9. – P. 626–634.
108. Yuste J., Sen A., Truedsson L. et al. Impaired opsonization with C3b and phagocytosis of *Streptococcus pneumoniae* in sera from subjects with defects in the classical complement pathway // *Infect Immun.* – 2008. – Vol. 76, N 8. – P. 3761–3770.
109. Zacharisen M. C., Fink J. N. Hypersensitivity pneumonitis and related conditions in the work environment // *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 31, N 4. – P. 769–786.
110. Zhang K., Saxon A., Max E. E. Two unusual forms of human immunoglobulin E encoded by alternative RNA splicing of the epsilon heavy chain membrane exons // *J. Exp. Med.* – 1992. – Vol. 176. – P. 233–243.
111. Zhao L., Tang Y., You Z. et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, N 4. – e18909.
112. Zhou Q. N., Xing L. M., Fu R. et al. Count and function of CD8(+)CXCR3(+) regulatory T cells in peripheral blood of patients with autoimmune hemolytic anemia // *Zhonghua. Yi. Xue. Za. Zhi.* – 2011. – Vol. 91, N 24. – P. 1687–1690.
113. Zhu L. L., Zhang C. G. Advance of clinical study on immune thrombocytopenia caused by irregular antibodies // *Zhongguo. Shi. Yan. Xue. Ye. Xue. Za. Zhi.* – 2011. – Vol. 19, N 3. – P. 839–842.
114. Ziegler C., Goldmann O., Hobeika E. et al. The dynamics of T cells during persistent *Staphylococcus aureus* infection: from antigen-reactivity to in vivo anergy // *EMBO Mol. Med.* – 2011. – Vol. 3, N 11. – P. 652–666.
115. Žigon P., Ambrožič A., Čučnik S. et al. Modified phosphatidylserine-dependent antiprothrombin [corrected] ELISA enables identification of patients negative for other antiphospholipid antibodies and also detects low avidity antibodies // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2011. – Vol. 49, N 6. – P. 1011–1018.

ОСТАННЯ РЕДАКЦІЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ДЖЕЛЛА І КУМБСА: НОВИЙ ПОГЛЯД НА СТАРІ ІСТИНИ У КОНТЕКСТІ ТЕОРІЇ ІМУНОДЕФІЦИТІВ

Д. В. Мальцев, В. Є. Казмірчук, В. В. Царик (Київ)

У статті описана всесвітньо відома класифікація імунopatологічних реакцій Джелла і Кумбса останнього перегляду в контексті теорії імунodefіциту. Значну увагу приділено опису захисних імунних реакцій, алергічних та автоімунних ускладнень, що розвиваються за тим чи іншим механізмом, виділеним у наведеній класифікації. Відмічені сильні і слабкі сторони класифікації, підкреслені багатообіцяючі напрями подальшого наукового пошуку. Детально розглянуто первинний імунodefіцит як природну модель імунopatологічних ускладнень. Обговорено проблеми імунодіагностики та імунотерапії.

Ключові слова: імунopatологія, алергія, аутоімунітет, імунodefіцит, імунотерапія.

THE REVISED GELL AND COOMBS CLASSIFICATION: A NEW READING OF OLD TRUTHS IN THE CONTEXT OF IMMUNODEFICIENCIES THEORY

D. V. Maltsev¹, V. E. Kazmirchuk¹, V. V. Tsaryk² (Kyiv, Ukraine)

¹ Institute of Immunology and Allergology at the National medical University,

² Department of internal medicine № 3 of Bogomolets National medical University

The publication covers the world-known Gell and Coombs classification of immunopathological reactions, last revised, in the context of immunodeficiencies theory. A great attention is paid to the description of protective immune reactions, allergic and autoimmune complications, being developed according to one or another mechanism, defined in the classification. The strong and weak points of the classification were marked and the promising trends to carry out further scientific enquiry were emphasized. Primary immunodeficiencies were considered in detail as natural models of immunopathological complications. The problems of immunodiagnosis and immunotherapy were discussed.

Key words: immunopathology, allergy, autoimmunity, immunodeficiency, immunotherapy.