

Клинические проявления гиперчувствительности к лекарственным средствам.



Т.И. Елисеева

«Неблагоприятная лекарственная реакция» –



***любая вредная для организма человека реакция,
которая возникает
при использовании лекарственных средств
в обычных дозах
с целью профилактики, лечения и диагностики. [WHO, 2004]***

Классификация нежелательных побочных реакций на лекарственные средства (Rawlins M.D., 1991).

ТИП А - (прогнозируемые, предсказуемые) – тахикардия и аритмия при применении бета2 – агонистов при ведении пациентов с БА – 80% всех НРЛС

ТИП В - (непрогнозируемые, непредсказуемые) – крапивница при применении НПВС – не зависят от дозы чаще имеют место у предрасположенных пациентов

ТИП С - (эффекты при длительном применении)

ТИП Д - (отсроченные эффекты)

TABLE. Classification of Adverse Drug Reactions

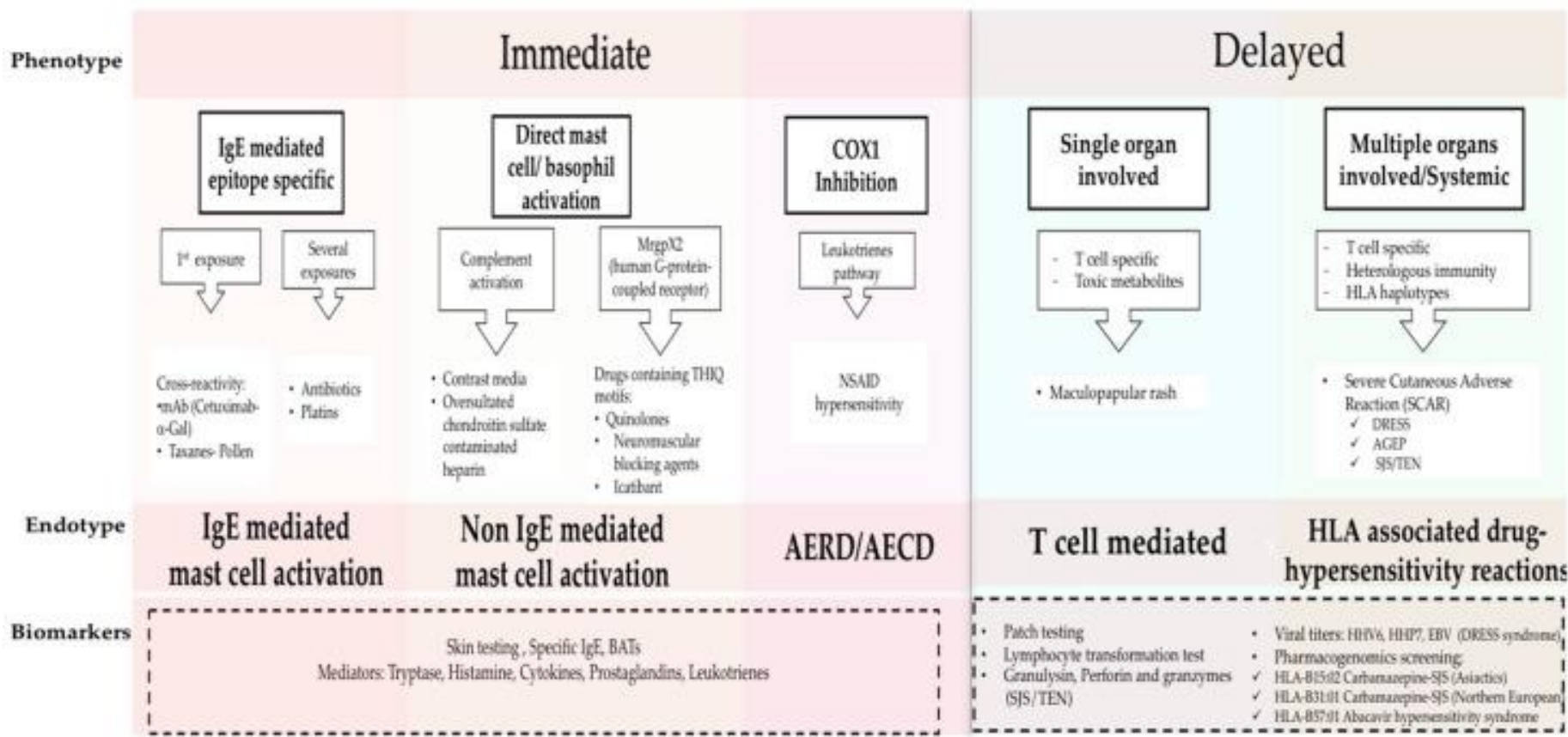
Type A (predictable in 80% of cases)	Pharmacological adverse effects Drug interactions Others	
Type B (not predictable)	Non-immune-mediated Immune-mediated	Type I: IgE-mediated drug hypersensitivity Type II: IgG-mediated cytotoxicity Type III: immune complex deposition Type IV: T-cell-mediated drug hypersensitivity



Классификация лекарственной аллергии по клиническим проявлениям и патогенезу

Немедленные (Immediate) - Обычно развиваются в течение первых 1–6 часов после последнего приема лекарства, однако старт реакции может быть в течение до 24 часов

Ненедленные (Non-immediate, Delayed) - Обычно развиваются в интервале от 1 часа до нескольких дней (и даже недель) после начала приема лекарства



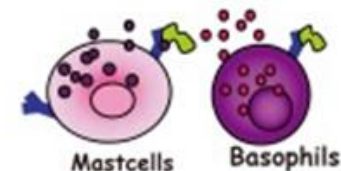
Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	Лекарственные средства
I	IgE-опосредованные (гиперчувствительность немедленного типа)	Анафилаксия Крапивница Ангиоотек Ринит Конъюнктивит Бронхоспазм Гастроинтестинальный синдром	От нескольких минут до 1 часа (редко через 1-6 часов или в течение 24 часов) после последнего приема ЛС	Пенициллины Цефалоспорины НПВС Чужеродные сыворотки Белковые препараты Мышечные релаксанты



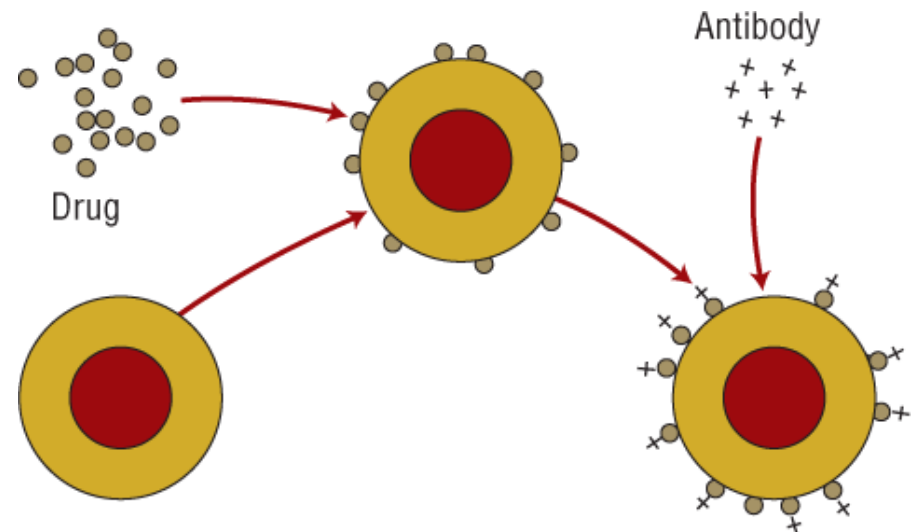
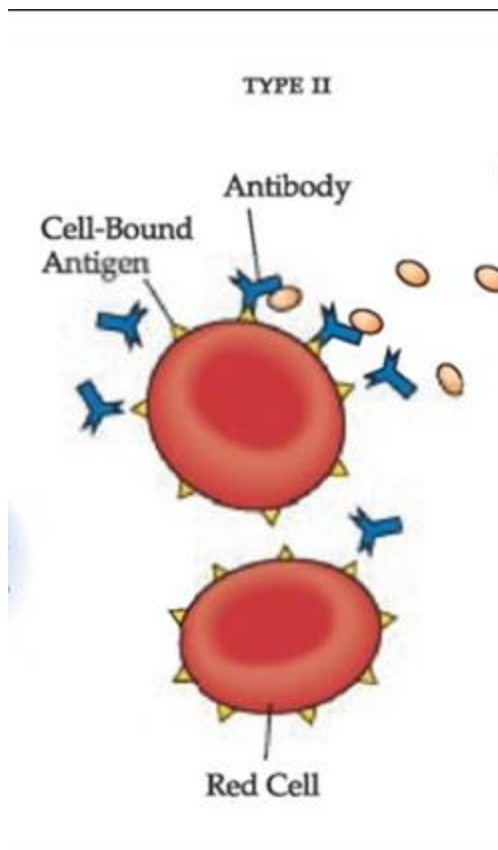
- Клиническая иммунология и аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под редакцией: акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. – М.: «Фармарус Принт Медиа», 2015. 92 с.
- Demoly P. et al. Allergy 2014; 69: 420–37

IMMEDIATE REACTIONS

**Urticaria/angioedema
Anaphylactic Shock**

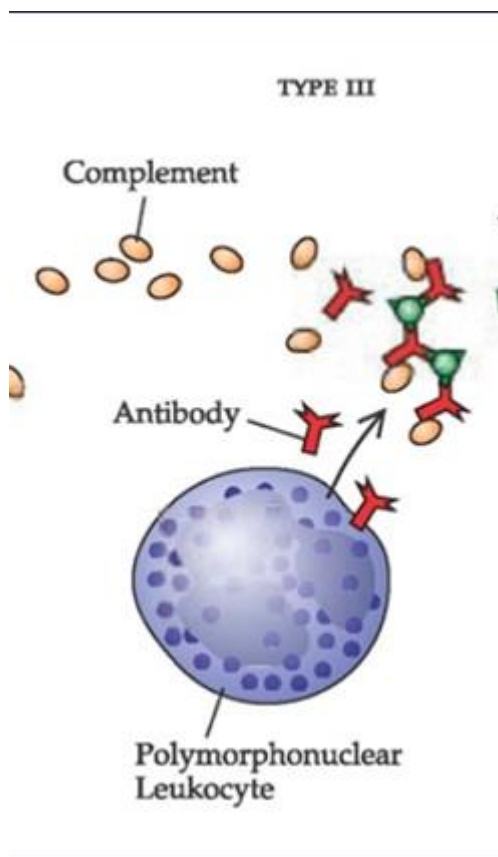


Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	Лекарственные средства
II	Цитотоксические	Цитопения	Через 5-15 дней после начала приема причинно-значимого ЛС	Пенициллины Хинидин Фенитоин Гидралазин прокаинамид



Source: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM:
Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, Ninth Edition:
www.accesspharmacy.com
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	Лекарственные средства
III	Иммунокомплексные	Отсроченная крапивница Васкулит Уртикарный васкулит Сывороточная болезнь	Через 7-8 дней (при васкулите через 7-21 день)	Сыворотки Вакцины Антибиотики Сульфаниламиды Анестетики

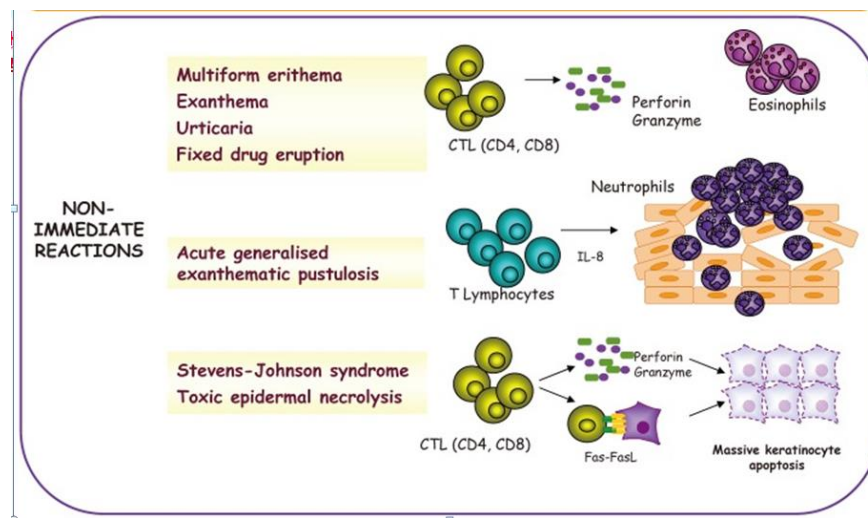
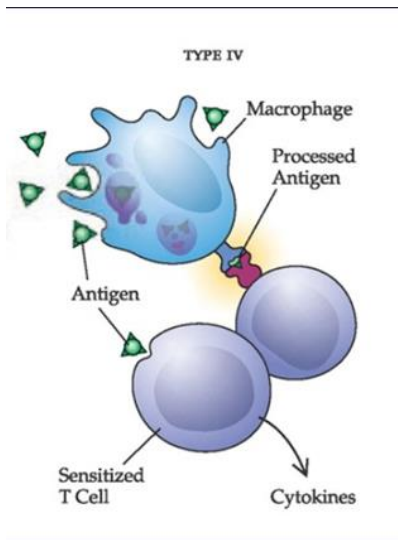


Сывороточная
болезнь
(цефаклор)

Геморрагический васкулит –
поствакцинальный.
Nair BT, Krishna SR, Karmani S.
Leukocytoclastic vasculitis
following DPT vaccination. Trop J
Med Res 2015;18:42-4

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития	Лекарственные средства
IY	Гиперчувствительность замедленного типа	Различные экзантемы Фиксированный дерматит Синдромы Стивенса-Джонсона, Лайела Контактный дерматит	Через 1-21 день после начала применения ЛС	Антибиотики Сульфаниламиды Анестетики Противосудорожные препараты

Тип	Реакции	Клинические проявления	Время развития
IYa	Th1 (Интерферон –гамма)	Экзема Контактный дерматит	Через 1-21 день после начала применения ЛС
IYb	Th2 (ИЛ-4, ИЛ-5)	Макуло-папулезная экзантема DRESS	От 1 до нескольких дней от начала приема ЛС при МПЭ, через 2–6 нед после начала приема ЛС при DRESS
IYc	Цитотоксические Т-клетки (перфорин, гранзим В, FasL)	Макуло-папулезная экзантема Синдром С-Д/ТЭН Пустулезная экзантема	Через 4–28 дней после начала лечения при ССД/ТЭН
IYd	Т-клетки (ИЛ-8)	Острый генерализованный экзематозный пустулез	Как правило, через 1–2 дня после начала приема причинно-значимого ЛС (но может быть и позже)



Demoly P. et al.
Allergy 2014;
69: 420–37

Немедленные (Immediate)

Крапивница

Типичный вариант лекарственных сыпей, но при лекарственной аллергии встречается все же реже, чем макулопапулезная сыпь.

Представляет собой зудящие волдыри различных размеров и локализации, исчезающие бесследно в течение 24 (48) часов, иногда ассоциированные с отеками Квинке.

Волдыри обычно появляются достаточно быстро — от нескольких минут до нескольких часов после приема препарата, могут быть компонентом анафилактических реакций.

У части пациентов лекарственная крапивница имеет в основе IgE-опосредованные аллергические реакции.



Пример. Девочка, 5 лет. Острая крапивница. ОРВИ, период реконвалесценции.

Накануне лихорадка до 39,4. В лечении: аминопенициллины, НПВС, местные антисептики, гомеопатические противовирусные лекарственные средства. В день высыпаний температура тела 38.2 град С, НПВС не применяли.



Немедленные (Immediate)

Ангиоотек лекарственного происхождения

Безболезненный при пальпации отек с четкими границами, различной локализации, может сопровождаться крапивницей, кожным зудом.



Характеризуется быстрым развитием в области губ, век, иногда ушных раковин, на тыльной поверхности кистей и стоп, в области половых органов.

Дифференциальный диагноз с НАО, связанными с нарушениями в системе комплемента/



Немедленные (Immediate)

Анафилаксия -

серьезная, жизнеугрожающая, генерализованная или системная реакция гиперчувствительности.

Об анафилаксии необходимо подумать при остром развитии симптомов через несколько минут-часов после введения предполагаемого ЛС при наличии двух или более симптомов:

- а) поражение кожи и/или слизистых в виде **генерализованной крапивницы, зуда** и/или эритемы, отека губ, языка, небного язычка;
- б) **респираторные проявления** (затруднение дыхания, одышка, кашель, заложенность носа, чихание, хрипы в груди, стридор, гипоксемия);
- в) внезапное **снижение АД** и, как следствие, развитие коллапса, синкопальных состояний, паралича сфинктеров;
- г) персистирующие гастроинтестинальные нарушения в виде спастических болей в животе, рвоты.

Anaphylaxis is highly likely when any one of the following three criteria is fulfilled:

1 Sudden onset of an illness (minutes to several hours), with involvement of the skin, mucosal tissue, or both (e.g. generalized hives, itching or flushing, swollen lips-tongue-uvula)

AND AT LEAST ONE OF THE FOLLOWING:

Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)

Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)

OR 2 Two or more of the following that occur suddenly after exposure to a *likely allergen or other trigger** for that patient (minutes to several hours):

Sudden skin or mucosal symptoms and signs (e.g. generalized hives, itch-flush, swollen lips-tongue-uvula)

Sudden respiratory symptoms and signs (e.g. shortness of breath, wheeze, cough, stridor, hypoxemia)

Sudden reduced BP or symptoms of end-organ dysfunction (e.g. hypotonia [collapse], incontinence)

Sudden gastrointestinal symptoms (e.g. crampy abdominal pain, vomiting)

OR 3 Reduced blood pressure (BP) after exposure to a *known allergen*** for that patient (minutes to several hours):

Infants and children: low systolic BP (age-specific) or greater than 30% decrease in systolic BP***

Adults: systolic BP of less than 90 mm Hg or greater than 30% decrease from that person's baseline

* For example, immunologic but IgE-independent, or non-immunologic (direct mast cell activation)

** For example, after an insect sting, reduced blood pressure might be the only manifestation of anaphylaxis; or, after allergen immunotherapy, generalized hives might be the only initial manifestation of anaphylaxis.

*** Low systolic blood pressure for children is defined as less than 70 mm Hg from 1 month to 1 year, less than (70 mm Hg + [2 x age]) from 1 to 10 years, and less than 90 mm Hg from 11 to 17 years. Normal heart rate ranges from 80-140 beats/minute at age 1-2 years; from 80-120 beats/minute at age 3 years; and from 70-115 beats/minute after age 3 years. In infants and children, respiratory compromise is more likely than hypotension or shock, and shock is more likely to be manifest initially by tachycardia than by hypotension.

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Макулопапулезные экзантемы

- Составляет 75–90% лекарственно-индуцированных кожных высыпаний
- Дебют сыпи, как правило, наблюдается через 1 нед. после начала лечения
- Преобладающим типом клеток в этом случае являются цитотоксические Т-клетки
- Возможно прогрессирование высыпаний до более серьезных проявлений, включая токсический эпидермальный некролиз
- Кожные изменения исчезают через несколько дней после прекращения приема препарата, часто сопровождаются обширным отшелушиванием эпидермиса.



Макулопапулезные экзантемы

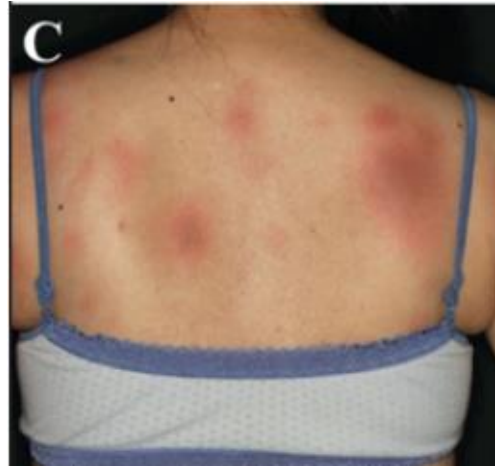
- Девочка Р.С., 4-х лет.
- С 2-х лет страдает бронхиальной астмой
- Октябрь 2014 года – ОРВИ, амбулаторное лечение, амоксициллин.
- На 7 день терапии обширная макулопапулезная сливная сыпь.
- Госпитализирована в ДКГБ №1
- Патологические симптомы купированы в течение недели
- После купирования макуло-папулезной сыпи отмечалось небольшое шелушение



Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Фиксированный дерматит

- Состоит из одного или нескольких элементов (эритематозных, буллезных, в виде бляшек) различных форм и размеров, с четкими границами.
- Они повторяются в одном и том же месте каждый раз, когда вводят определенный препарат.
- Прекращение введения лекарства сопровождается обычно редукцией симптомов, однако часто с сохранением остаточной гиперпигментации, что позволяет легко определить пораженную область.
- Данный клинический вариант обычно ассоциирован с CD8+ Т-клетками (цитотоксические Т-кл).



Девочка, 12 лет, 6-см, бляшка с четкими границами и коллапсированной буллой в центре

C, D) Disseminated erythematous macules after the oral challenge test.

Многоформная экссудативная эритема

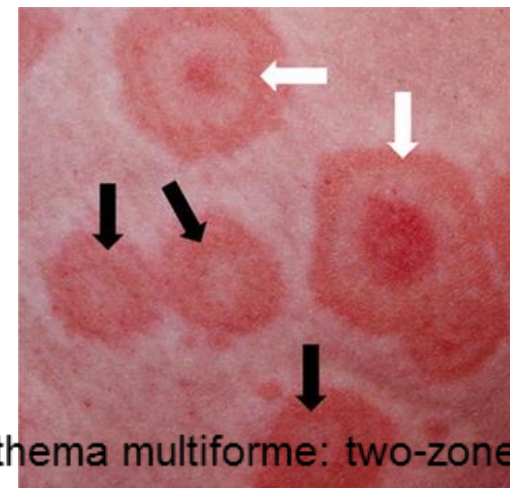


синдром Стивенса-Джонсона

Характеризуется полиморфными высыпаниями в виде эритемы, мишеневидных папул, которые могут прогрессировать до везикулезных и буллезных поражений, на месте которых образуются эрозии.

Высыпания преимущественно локализируются на кистях, стопах, верхних и нижних конечностях.

Может наблюдаться вовлечение слизистых оболочек.



Пациент А. мальчик, 1 год 5 мес., вес- 9300 г., рост-80 см

- Анамнез жизни: Перинатальный анамнез не отягощен. Грудное вскармливание до 1 года, на первом году жизни отмечались низкие прибавки в весе.
- Аллергологический анамнез: Пищевая аллергия на молоко?, проявление атопического дерматита. Наследственность: у отца и деда по о/л – аллергические реакции по типу крапивница на цитрусовые.
- Анамнез заболевания: В течение месяца у ребенка периодически отмечалась рвота. Последний эпизод - **27.06.17г. С 25.06.17г.** присоединился жидкий стул. Обратились к участковому педиатру.
- С **28.06.17г.** получал лечение - **энтерофурил, кипферон, мотилиум, мезим форте, виброцил (симптомы ринита) – без эффекта.**
-
- **Со 2.07.17г.** - отек век и выделения из глаз. Обратились в медицинский центр, к лечению добавлены - **отипакс, ингаляции флуимуцил-антибиотик, фосфалюгель; прием энтерофурила продолжен.**
- **03.07.17г.** Отмечено появление небольших элементов сыпи в виде красноватых пятен на задней поверхности шеи.
- **04.07.17г.** - гиперемия и пастозность задней поверхности шеи, элементы увеличились в размере и начали распространяться на туловище.
- **С 04.07.17 на 05.07.17** - спал беспокойно. Утром отмечено повышение температуры до 39С, лицо гиперемировано, элементы сыпи распространились на область грудной клетки. Для снижения температуры-свечи цефикон.
- **05.07.17.** Госпитализация в ДКГБ №1,

Диагноз: **синдром Стивенса-Джонсона**



Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Синдром Стивенса-Джонсона/ Токсический эпидермальный некролиз



Эритематозная сыпь с вялыми волдырями на туловище.

[Co-amoxiclav-induced Stevens Johnson Syndrome in a child](#). Pan Afr Med J. 2013;14:38.



[Toxic Epidermal Necrolysis in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa after Bone Marrow Transplantation](#). [Boull CL](#), [Hylwa SA](#), [Sajic D](#), [Wagner JE](#), [Tolar J](#), [Hook KP](#). J Pediatr. ;173:242-244.

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Токсический эпидермальный некролиз

Характеризуется буллезным поражением кожи, смертность при котором достигает 30%.

Тяжелый вариант лекарственной гиперчувствительности

В дебюте болезни обычно отмечаются внезапное повышение температуры, недомогание с последующими высыпаниями, которые болезненны на ощупь.

Затем начинают формироваться пузыри, появляется классический симптом Никольского, при котором нежное боковое давление приводит к отторжению эпидермиса.

В процесс вовлекаются слизистые оболочки рта и половых органов, а также кишечника и глаз.



Truncal epidermal necrolysis and b flaccid bullae on right upper limb, on admission. c Silver sulfadiazine application, day 7. d Extensive lesioning, day 14. e Re-epithelialisation with altered pigmentation, day 21. Incidental umbilical hernia was untreated.

Severe antiretroviral therapy-induced toxic epidermal necrolysis in a child. [Norris JM](#)¹, [Stuttaford LH](#), [Dowds LF](#). Case Rep Dermatol. 2012 Jan-Apr; 4(1): 31–36. Published online 2012 Feb 8. doi: 10.1159/000336569

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Острый генерализованный экзематозный пустуллез - AGEP

- Обычно включает в себя острую лихорадку (выше 38°C) и кожные высыпания в виде мелких пустул на фоне эритемы, появляющейся, как правило, в течение нескольких часов после применения причиннозначимых лекарств

- Характерны нейтрофилез, умеренная эозинофилия

- В некоторых случаях наблюдаются отечность лица и рук, поражения внутренних органов малохарактерны

- Не установлено убедительных генетических маркеров, ассоциированных с AGEP



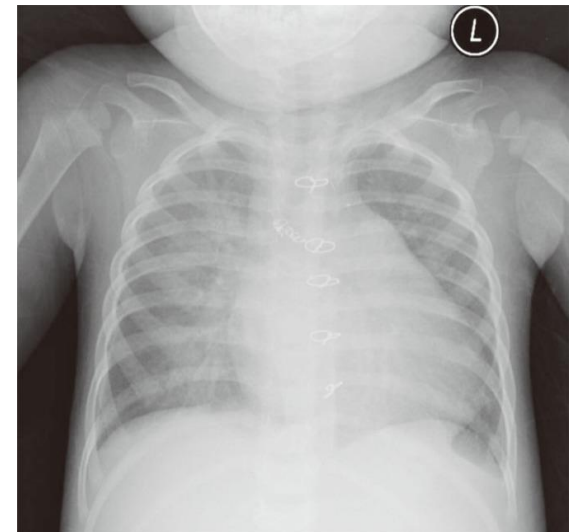
Acute Generalised Exanthematous Pustulosis (AGEP)

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

DRESS-синдром - Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome -

Реакции IVb типа на лекарственные средства, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами; потенциально угрожает жизни.

Клинические характеристики: острое начало, сыпь, лихорадка и поменьшей мере один из синдромов (лимфаденит, гепатит, нефрит, пневмония, кардит, тиреоидит) в сочетании с гематологическими нарушениями (эозинофилия, атипичные лимфоциты, тромбоцитопения, лейкопения).



Chest radiograph shows increased ground glass opacity in the whole lung field, which represents interstitial pneumonia

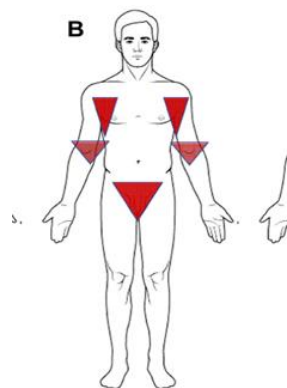
- [Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Induced by Chloral Hydrate in Early Childhood](#)
- Allergy Asthma Immunol Res. 2014 May;6(3):270-272.

Не-немедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

SDRIFE - symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthemas

“Baboon Syndrome” (BS)

Симметричные изгибные и межскладковые экзантемы, связанные с лекарствами



Intertriginous & Flexural exanthemas



BS - диффузная эритема ягодиц и аногенитальной области, с четкими границами. Иногда задействованы другие области, такие как подмышечные складки, шея, лицо и губы. Большинство случаев не сопровождаются системными симптомами.

Хотя точный механизм его развития остается неизвестным, имеются убедительные доказательства роли опосредованной Т-клетками реакции гиперчувствительности замедленного типа.⁴

Диагноз обычно основывается на истории болезни и клинических результатах. Лабораторные тесты и биопсия кожи не являются ни специфическими, ни диагностическими.

21

Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema induced by clarithromycin* C. Moreira, M. Cruz, [...], and F. Azevedo. *An Bras Dermatol.* 2017 Jul-Aug; 92(4): 587–588. doi: 10.1590/abd1806-4841.20176125

Кожные поражения разрешаются спонтанно после того, как ЛС отменено, поэтому лечение симптоматическое. Местные или системные глюкокортикоиды могут ускорить восстановление.

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

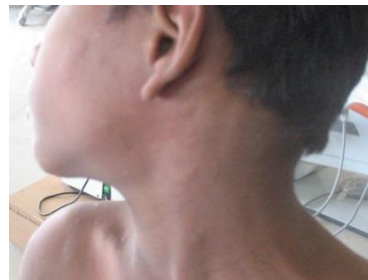
Другие кожные реакции на лекарственные средства:

- **Узловатая эритема** — подкожные узлы красного цвета, локализующиеся преимущественно на передней поверхности голей, может сопровождаться субфебрилитетом, недомоганием, артралгиями и миалгиями;
- **Контактный аллергический дерматит** — в месте воздействия лекарственных средств появляются эритема, отек, возможно возникновение везикул, булл.



Warm, painful erythematous, violaceous, subcutaneous nodules with smooth, rolled, borders seen on the anterior lower extremities.

Open Forum Infect Dis. 2017 Spring; 4(2): ofx072. Published online 2017 Apr 6. doi: 10.1093/ofid/ofx072



B An unexpected positive hypersensitive reaction to eugenol
Praveen T., Pushpalatha C, Shrenik J., and Sowmya SV
[MJ Case Rep](#). 2013; 2013: bcr2013009464.
Published online 2013 Sep 18. doi: [10.1136/bcr-2013-009464](#)



Эфирное масло — в составе обезболивающих, биоцидных препаратов и антисептиков

Лекарственная лихорадка

- Характеризуется подъемом температуры от субфебрильных значений до 39°C , от кратковременного ее повышения до длительного.
- Развивается по иммунокомплексному или клеточно-опосредованному механизму.
- В отличие от других лихорадок, у пациента сохраняется относительно хорошее самочувствие.
- Через 2–3 сут после отмены причинно-значимого лекарственного средства лихорадка исчезает.

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Васкулит. Уртикарный васкулит



Симметричные высыпания, оставляющие длительную пигментацию, обычно локализующиеся на голених (чаще нижняя треть), лодыжках, ягодицах, руках. Лицо и шея обычно не поражаются



Уртикарный васкулит

Nair BT, Krishna SR, Karmani S. Leukocytoclastic vasculitis following DPT vaccination. Trop J Med Res. 2015;18:42-4.

Сывороточная болезнь

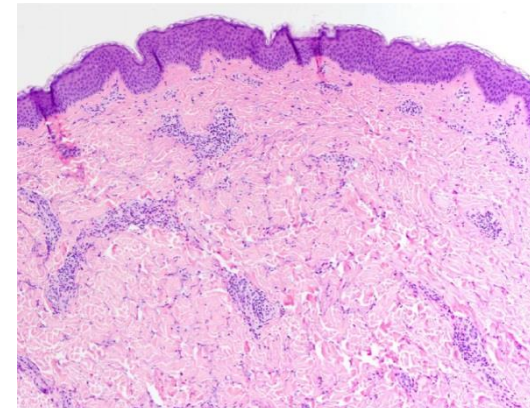
Острая аллергическая реакция, развивающаяся по иммунокомплексному механизму.

Симптомы появляются через 1–3 нед после начала лечения в виде высыпаний (крапивница, пятнисто-папулезная сыпь), лихорадки, артралгий (в основном крупных суставов), лимфаденопатии.

Длительность заболевания составляет от нескольких дней до нескольких недель в зависимости от тяжести.

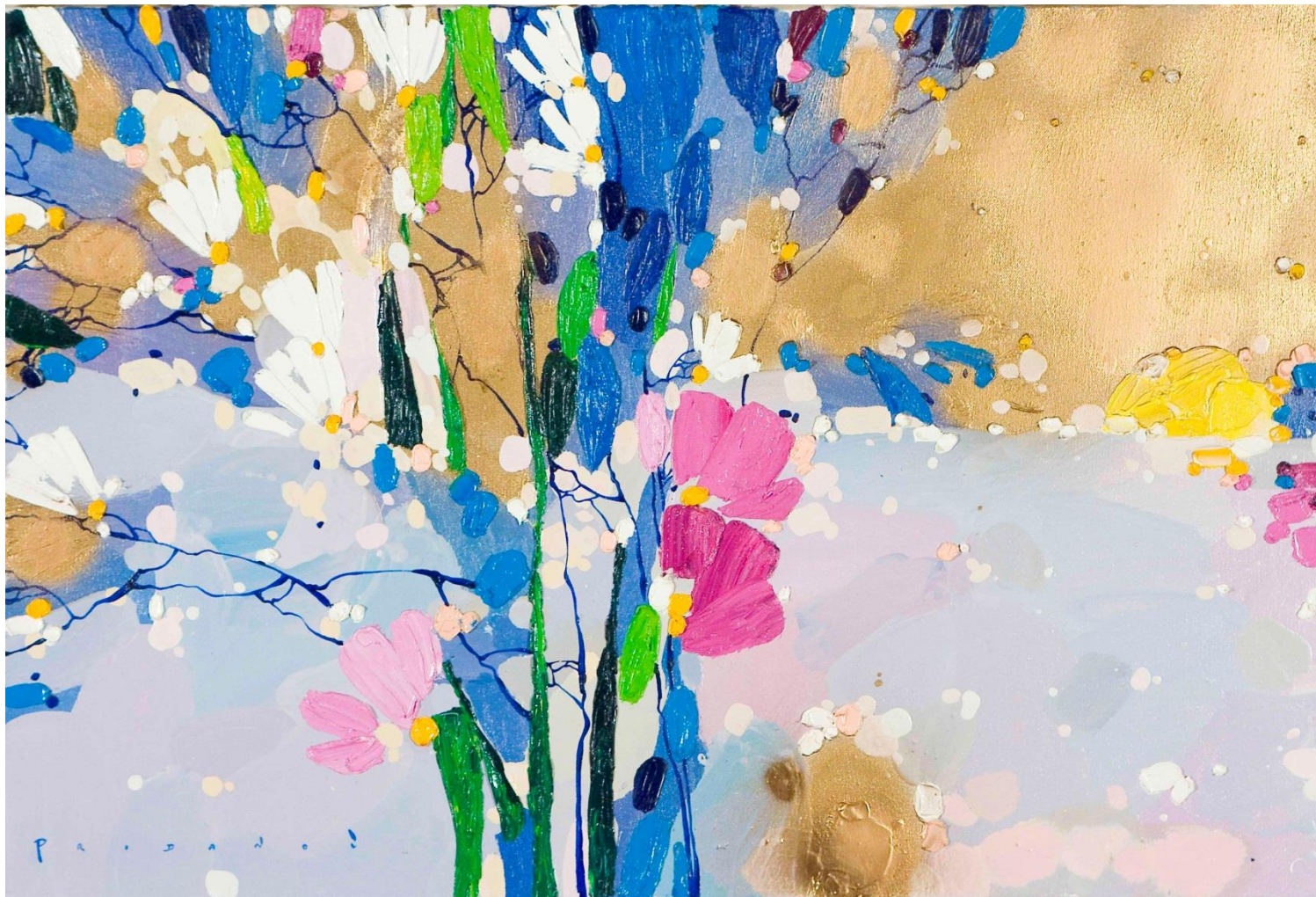


Уртикарные, кольцевые бляшки с темными центрами на вентральном предплечье (цефазолин)



	Drug hypersensitivity
Number of patients	71
Age	7.52±4.04
Boys	33
Girls	38
Glucocorticosteroids dose (mg/kg per day)	2.27 ± 1.44 2.13 [1.62; 2.59]
Clinical syndromes:	
Urticaria	23 (32.4%)
Urticaria + Quincke's edema	11 (15.5%)
Quincke's edema	3 (4.2%)
Other skin rashes	11 (15.5%)
Other skin rashes + Quincke's edema	16 (22.5%)
Serum sickness	1 (1.4%)
Anaphylaxis	6 (8.5%)

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Токсический эпидермальный некролиз

General properties of the patients, drugs which are thought to be involved in the etiology and drugs which are used in treatment

Patient number	Gender	Age	Period of drug usage	Diagnosis	Suspicious drug or drugs	Drug groups used in treatment
1	Male	3	15	SJS/TEN overlap	Lamotrigine, valproic acid	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (1.8 g/kg)
2	Male	8	2	SJS/TEN overlap	Ceftriaxon, cefuroxim	Antihistaminic, systemic corticosteroid, systemic antibiotic, systemic antiviral, IVIG (1.8 g/kg)
3	Female	3	2	TEN	Paracetamol, ibuprofen	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (1.5 g/kg), antibiotic, antifungal
4	Male	15	4	SJS/TEN overlap	Valproic acid, penicillin	Antihistaminic, systemic corticosteroid
5	Male	9	10	SJS/TEN overlap	Amoxicillin/clavulonate claritromycin+ibuprofen	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (1.5 g/kg)
6	Female	2	2	TEN	Cefalexin, ceftriaxon	Antihistaminik, sistemik kortikosteroid, İVİG (1 g/kg)
7	Male	3	10	SJS	Amoxicillin/clavulonate	Antihistaminic, systemic corticosteroid
8	Female	12	30	TEN	Lamotrigine, valproic acid	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (2.5 g/kg), cyclosporine, antibiotic, antifungal albumin, erythrocyte transfusion
9	Male	9	44	TEN	Phenytoin, amoxicillin clavulonate	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (2 g/kg), antibiotic, antifungal
10	Female	4	10	SJS	Herbal mixture*, common cold syrup**	Antihistaminic, systemic corticosteroid
11	Female	2, 3	20	TEN	Lamotrigine, valproic acid	Antihistaminic, systemic corticosteroid, IVIG (2.5 g/kg), albumin

- Turk Pediatri Ars. 2016 Sep; 51(3): 152–158.

Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности

Фотодерматиты:

- эритематозные высыпания на открытых участках тела, возможно образование везикул, булл



Ненемедленные (Non-immediate) реакции гиперчувствительности



Системные проявления:

Гепатит,

Повреждение почек,

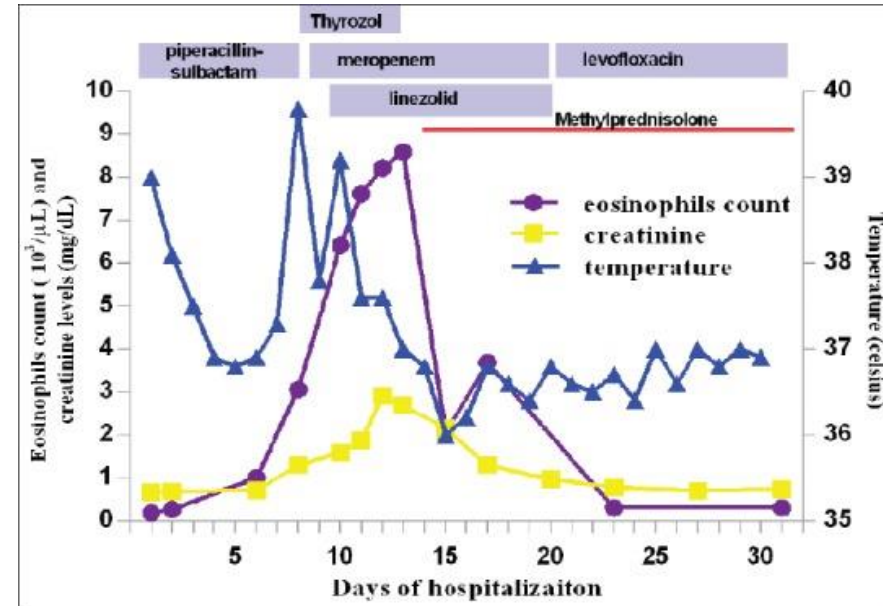
Гиперчувствительный
пневмонит,

Анемия,

Нейтропения

Тромбоцитопения

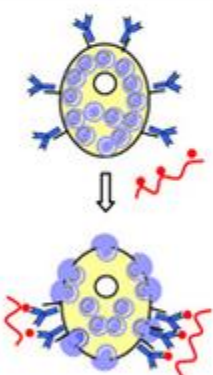
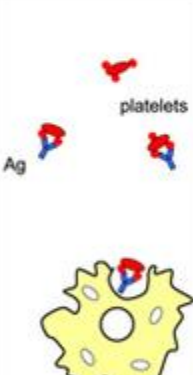
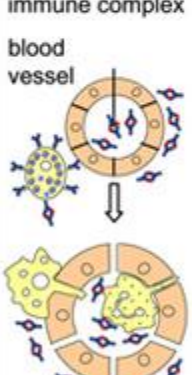
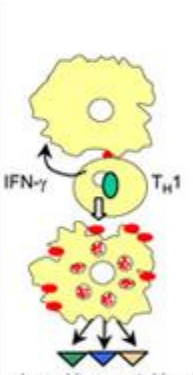
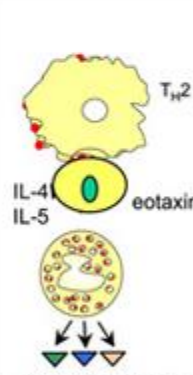
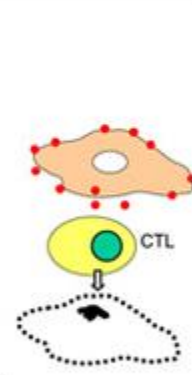
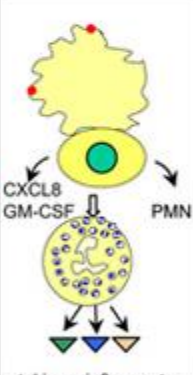
J Res Pharm Pract. 2017 Apr-Jun; 6(2): 130–133. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom in a patient with pneumonia and hyperthyroidism/ H. Jin, L. Wang, J. Ye



Пневмония на этапе лечения у пациентки с гипертиреозом. Осложнение на 8-й день терапии на фоне подключения антитиреоидной терапии (по времени совпало с проведением фибробронхоскопии): лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, гиперэозинофилия, висцеральное поражение (**почечная недостаточность и эозинофильный пневмонит**), вызванные метимазолом (**метимазол** – антитиреоидный препарат из группы тиаамидов – применяется для лечения гипертиреоза).

Состояние улучшилось после отмены метимизола.

Antibody mediated hypersensitivity reactions (I-III) and delayed type hypersensitivity reactions (IV a-d)

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN γ , TNF α (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?). GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells (phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis Maculopapular and bullous exanthema hepatitis	AGEP Behçet disease