

Транскутанная сенсibilизация. Все ли мы знаем?

Новик Г.А., Жданова М.В., Демидова А.С.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

РЕЗЮМЕ

Согласно существующей в настоящее время гипотезе, транскутанная сенсibilизация является одним из ведущих механизмов формирования пищевой аллергии.

Цель: анализ иммунологических механизмов формирования транскутанной сенсibilизации и роли дефекта кожного барьера.

Для написания обзора был проведен поиск полнотекстовых публикаций на английском языке в базах данных PubMed, UpToDate, Web of Science, Scopus по ключевым словам: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier defect, food allergy. Статьи должны были находиться в свободном доступе и представлять наиболее актуальную информацию по теме. Исследования отбирались по принципу наибольшей выборки и индекса цитирования. После первичного отбора публикаций авторы изучили их на предмет соответствия информации тематике исследования. В обзор включена 101 публикация за период 1998–2020 гг.

Рассмотрены данные экспериментальных исследований, изложены современные представления о гипотезе двойного воздействия аллергена, приведены данные исследований, доказывающих клиническую значимость транскутанной сенсibilизации в формировании пищевой аллергии. Знание механизмов развития транскутанной сенсibilизации необходимо для выработки стратегий профилактики пищевой аллергии. Одним из перспективных направлений профилактики пищевой аллергии является использование эмолиентов, которые восстанавливают кожный ответ, однако исследования, посвященные профилактическому приему эмолиентов, в настоящее время не дают однозначного ответа.

В настоящее время накоплено недостаточно данных ни «за», ни «против» существования механизма транскутанной сенсibilизации как обязательного условия для формирования пищевой аллергии. Требуется дальнейшее проведение исследований в данном направлении.

Ключевые слова: транскутанная сенсibilизация, дефект кожного барьера, пищевая аллергия, атопический дерматит.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Новик Г.А., Жданова М.В., Демидова А.С. Транскутанная сенсibilизация. Все ли мы знаем? *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (4): 180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-180-192>.

Epicutaneous sensitization. what do we know?

Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S.

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University
2, Litovskaya Str., St.Petersburg, 194100, Russian Federation

ABSTRACT

Background. According to the currently existing hypothesis, epicutaneous sensitization is one of the leading mechanisms in the development of food allergy.

The aim of this review was to analyze immune mechanisms in epicutaneous sensitization and the role of skin barrier impairment.

We performed a literature search using PubMed, UpToDate, Web of Science, and Scopus databases by the key words: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier impairment, food allergy. Articles were to be in open access and present the most relevant information on the topic. Studies were selected by the largest sample size and the highest citation index. Once publications were identified, they were reviewed by all the authors to select the studies that specifically addressed the theme of the review. A total of 101 publications from 1998–2000 were included in the study.

This review article discusses the data of experimental studies, sets out modern ideas about the hypothesis of a double exposure to an allergen, and presents research data proving the clinical significance of epicutaneous sensitization in relation to food allergy. Knowledge about the mechanisms of epicutaneous sensitization development is necessary to elaborate strategies for prevention of food allergy. One of the modern trends in prevention is the use of emollients, which are supposed to restore the skin response. However, studies on preventive intake of emollients do not present a similar viewpoint.

There is not enough evidence for or against the mechanism of epicutaneous sensitization as an indispensable condition for the formation of food allergies. Further research in this area is required.

Key words: epicutaneous sensitization, skin barrier impairment, food allergy, emollients, atopic dermatitis.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Novik G.A., Zhdanova M.V., Demidova A.S. Epicutaneous sensitization. what do we know? *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (4): 180–192. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-4-180-192>.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «пищевая аллергия» относится к патологической иммунологической реакции, развивающейся после контакта (обычно приема) пищи [1, 2]. В настоящее время выделяют несколько типов пищевой аллергии, различающихся по патофизиологическим механизмам (опосредованные иммуноглобулином (IgE) и не IgE-опосредованные) и клиническим проявлениям.

Атопический дерматит (АД) считается основным фактором риска развития пищевой аллергии. Примерно в 40% случаев в детском возрасте атопическому дерматиту среднетяжелой и тяжелой степени тяжести сопутствует опосредованная IgE пищевая аллергия, что способствует значительному ухудше-

нию качества жизни пациентов [3, 4]. Раннее начало (менее 3 мес жизни), тяжелое течение АД ассоциированы с повышением уровня специфических IgE в крови к яйцу, молоку и арахису [5]. Пищевые аллергены выступают в качестве триггеров обострения АД у 33% пациентов с тяжелым течением, 10–20% – со средней степенью тяжести и 6% пациентов – с легким АД [6–8].

Возможное объяснение тесной связи между атопическим дерматитом и сопутствующей пищевой аллергией дает гипотеза двойного воздействия аллергенов, предложенная G. Lack и соавт. (2008) [9]. Согласно этой гипотезе, достаточный уровень витамина D, видовое разнообразие микробиоты в кишечнике и естественный путь поступления пищевого аллергена через желудочно-кишечный тракт приводят

к индукции оральной толерантности. Воздействие через поврежденный кожный барьер низких доз пищевых аллергенов из окружающей среды (на столешницах, руках и в пыли), дефицит витамина D и снижение разнообразия кишечной микробиоты способствуют развитию сенсibilизации [9].

В данной статье мы хотели бы подробно разобрать механизмы формирования транскутанной сенсibilизации, согласно имеющимся современным научным данным, и рассмотреть те спорные моменты, которые противоречат данной гипотезе.

ИСТОЧНИКИ ДАННЫХ

Авторами был проведен анализ исследований, посвященных проблеме транскутанной сенсibilизации, через электронно-поисковую систему PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), UpToDate (<https://www.uptodate.com/>). В обзоре использованы оригинальные статьи, опубликованные за период 1998–2020 гг. Предварительно в PubMed проводился поиск по следующим ключевым словам: epicutaneous sensitization, atopic dermatitis, skin barrier defect, food allergy. В UpToDate – pathogenesis of food allergy, atopic dermatitis pathogenesis, clinical manifestations and diagnosis. Также поиск исследований, соответствующих перечисленным терминам, проводили среди списков литературы и ссылок в выбранных публикациях. Изучено 420 публикаций из базы данных PubMed. На этапе отбора публикаций исключены статьи с отсутствием требуемых данных в тексте абстракта. Всего проанализировано 289 публикаций. В дальнейшем проводился анализ полнотекстовых публикаций. Критериями приемлемости являлись оригинальность статьи, английский язык, публикации в журналах, входящих в международную систему цитирования Web of Science (www.webofknowledge.com)/Scopus, соответствие представленных данных тематике статьи. Критерием исключения являлось отсутствие требуемых данных в тексте статьи. По результатам отбора в настоящую статью включены данные из 101 источника.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ СЕНСIBILИЗАЦИИ

Экспериментальные данные в настоящее время дают основания полагать, что развитие пищевой аллергии тесно связано с воздействием аллергена через кожу [10]. Первые попытки доказать возможность транскутанной сенсibilизации были проведены в экспериментальных моделях на мышах. Так, в исследовании аппликации овальбумина (белка куриного

яйца) на поврежденную кожу вызывали повышение специфических IgE, и впоследствии при оральном воздействии аллергена у мышей отмечались анафилактическая реакция, повышение гистамина и гистологические изменения в кишечнике и легких [11].

В дальнейшем J. Strid и соавт. (2004) показали, что иммунный ответ, вызванный транскутанным воздействием аллергена, направлен в сторону Th2-пути. Такая реакция была получена при воздействии различных антигенов и у различных видов мышей [12–16]. Микроповреждения кожи в этих исследованиях являются моделью дефекта кожного барьера, который отмечается у больных с атопическим дерматитом. В целой серии экспериментальных исследованиях было показано, что предварительная сенсibilизация мышей с использованием транскутанного пути поступления аллергена через поврежденную кожу приводила к ингибированию индукции оральной толерантности [17, 18].

РОЛЬ ДЕФЕКТОВ КОЖНОГО БАРЬЕРА

Одним из важных звеньев патогенеза атопического дерматита является нарушение функции эпителиального барьера, что значительно повышает риск развития пищевой аллергии и других аллергических заболеваний. Барьерная функция кожи обеспечивается в основном роговым слоем кожи, который состоит из корнеоцитов и внеклеточного матрикса, корнеоциты удерживаются между собой при помощи плотных контактов и корнеодесмосом. Потеря функции корнеодесмосина, гена, кодирующего компоненты корнеодесмосом, при различных врожденных дефектах ведет к тяжелому дефекту кожного барьера, зуду и атопии [19].

ДЕФЕКТ ФИЛАГГРИНА

В настоящее время дефекту гена *FLG*, кодирующего филаггрин, отдается приоритетное значение в нарушении кожного барьера. Филаггрин – основной эпидермальный белок, имеющий решающее значение для структуры и функционирования рогового слоя, обеспечивающего физический барьер [20]. Мутации гена, кодирующего филаггрин, рассматриваются как одни из важнейших факторов риска сенсibilизации и развития целого ряда аллергических клинических фенотипов, наиболее вероятно за счет воздействия аллергенов через кожу [21]. Данные систематического обзора и метаанализа 24 исследований позволяют предположить, что наличие дефекта барьерной функции кожи имеет фундаментальное значение в развитии аллергических заболеваний. Дефекты филаггрина увеличивают риск развития сенсibilизации, атопической экземы, аллергического ринита, а также бронхиальной астмы у лиц с экземой [22, 23].

У детей с мутацией гена филагтрина вероятность развития пищевой аллергии, подтвержденной оральной провокационной пробой, была в 2,4 раза выше. Изначально было показано, что дети с мутациями гена *FLG* имеют более высокую распространенность сенсibilизации к арахису, увеличивая риск развития IgE-опосредованной аллергии более чем в 5 раз [24].

В другом исследовании, проводимом в Великобритании, целью которого являлось изучение влияния мутаций гена *FLG* на риск развития пищевой аллергии на арахис, были получены схожие данные. Проводилось измерение количества антигена арахиса в домах, где проживали дети первого года жизни. Для выявления сенсibilизации и подтверждения пищевой аллергии использовались кожные прик-тесты, определение специфических IgE в сыворотке крови методом ImmunoCap к аллергенам арахиса Ara h 1, 2, 3. Проведены оральная проба с арахисом в возрасте 8 и 11 лет и генотипирование для шести мутаций гена филагтрина. Результаты исследования свидетельствуют о значительном повышении риска сенсibilизации и аллергии на арахис у детей с мутацией *FLG* по сравнению с детьми без нарушений кожного барьера, подтверждая гипотезу трансэпидермальной сенсibilизации [25].

Наличие связи между мутацией филагтрина и пищевой аллергией, доказанной с помощью провокационной пробы, было показано по итогам исследования GWAS (Genome-Wide Association Study) не только на арахис, но и на яйцо и молоко, причем значительная связь наблюдалась даже при отсутствии экземы [26].

Мутации гена филагтрина увеличивают шансы развития сенсibilизации не только к пищевым, но и к ингаляционным аллергенам. В Великобритании провели популяционное когортное исследование с участием 1 051 ребенка, в результате которого наблюдалось значимое увеличение риска сенсibilизации к мажорному аллергену кошки Fel d1 среди детей с мутациями филагтрина по сравнению с детьми без данных мутаций. Также было отмечено, что риск развития сенсibilизации к клещам с увеличением экспозиции Der p1 (мажорный аллерген клещей домашней пыли) был стабильно выше среди детей с мутациями филагтрина [27, 28].

Другими факторами, играющими роль в нарушении кожного барьера, являются изменение в строении липидного состава внутриклеточного матрикса; дисбаланс между протеазой рогового слоя и антипротеазной активностью; аномалии плотного соединения рогового слоя; микробная колонизация и высвобождение провоспалительных цитокинов.

ТРАНСЭПИДЕРМАЛЬНАЯ ПОТЕРЯ ВОДЫ

Внеклеточный матрикс рогового слоя кожи состоит из многочисленных пластинчатых мембран, обогащенных церамидами, холестерином, свободными жирными кислотами.

Изменение состава липидов эпидермиса ведет к нарушению эпидермального барьера, независимо от наличия или отсутствия мутации гена филагтрина, что было показано в исследовании С. Cole и соавт. (2014) [29]. Позднее в опубликованном метаанализе были выявлены изменения состава липидной мантии у пациентов с атопическим дерматитом, которые наблюдаются как в области очагов, так и на видимо неизменной коже [30]. Нарушение липидного барьера влечет за собой повышенную трансэпидермальную потерю воды (ТЭПВ), которая у новорожденных играет немаловажное значение в патогенезе пищевой аллергии. Оказалось, что 75% детей с пищевой аллергией имели высокие показатели ТЭПВ в младенчестве, и даже при отсутствии атопического дерматита риск развития пищевой аллергии был в 3,5 раза выше [32].

В дальнейших исследованиях эти данные подтвердились, было обнаружено, что избыточная ТЭПВ в 1-ю нед жизни является независимым фактором риска развития атопического дерматита и ассоциирована с повышенной аллергической сенсibilизацией.

ДЕФЕКТЫ СТРОЕНИЯ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ РОГОВОГО СЛОЯ КОЖИ

Плотные контакты – комплексы из трансмембранных протеинов, которые обеспечивают адгезию кератиноцитов, тем самым создавая герметичность межклеточного пространства. Они контролируют прохождение жидкостей и растворенных веществ через парацеллюлярный путь. Это имеет важное значение, поскольку определяет характер движения ионов, белков и даже проникновение клеток Лангерганса или дендритных клеток. Плотные соединения находятся непосредственно под роговым слоем кожи, формируя так называемый второй барьер в эпидермисе [32].

У пациентов с атопическим дерматитом наблюдается врожденный дефицит трансмембранных протеинов плотных контактов, особенно выраженный при наличии мутации в гене филагтрина. Исследователи А. de Benedetto и соавт. (2011) обнаружили снижение экспрессии клаудина-1, -4, -23 у пациентов с атопическим дерматитом даже с неповрежденной кожей [33]. Важно отметить, что снижение экспрессии компонентов плотных контактов было связано со

значительным изменением биоэлектрических характеристик эпидермиса при АД (неповрежденного и не подверженного влиянию солнца) при заметно более низком трансэпителиальном электрическом сопротивлении, более высокой проницаемости для альбуминов и связанной с ней селективной ионной проницаемости. Это показывают и более ранние работы на мышцах, у которых был «выключен» ген клаудина-1 и в первые 24 ч после рождения наблюдались трансэпидермальные потери жидкости, что привело к их гибели [34].

Также отмечалась обратная корреляция между экспрессией эпидермального клаудина-1 и маркерами ответа Th2 (эозинофилия, уровень общего IgE). Это говорит о том, что ответ Th2 может ингибировать экспрессию ключевых членов семейства клаудинов (например, клаудина-1, -4, -23), или наоборот. Чтобы изучить, могут ли изменения в гене клаудина-1 быть ассоциированы с АД, а также с более тяжелым его течением были исследованы две популяции (афроамериканцы и европейские американцы). Наиболее устойчивая связь наблюдалась в популяции афроамериканцев, при этом изменения в гене клаудина-1 были ассоциированы с более ранним началом и тяжелым течением АД. Более слабые связи наблюдались у белых американцев. Интересно отметить то, что некоторые дефекты в гене клаудина-1 ассоциированы с сенсibilизацией к контактными аллергенам у северо-европейской популяции [35].

ПРОТЕАЗНАЯ И АНТИПРОТЕАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ РОГОВОГО СЛОЯ КОЖИ

Барьерная функция кожи может быть нарушена и при генетических поломках с повышенным уровнем химотриптического и триптического ферментов рогового слоя. Эти ферменты вызывают преждевременное разрушение корнеодегмосом, что приводит к нарушению эпидермального барьера [36].

Ген *KLK7*, кодирующий химотриптический фермент, был проверен на наличие вариаций у детей с АД и здоровых контрольных субъектов. Оценивали генетические дефекты в нем, и действительно ли они связаны с дисрегуляцией активности этого фермента у людей, приводящей к истончению кожного барьера. Наиболее высокая ассоциация наблюдалась в подгруппе пациентов, у которых не было повышенного уровня IgE, при этом ассоциация не была значимой в подгруппе пациентов с высоким уровнем сывороточного IgE [36].

Когда эндогенные протеазы вырабатываются в избыточных количествах, происходит преждевременная десквамация рогового слоя кожи и образуется истонченный кожный барьер. Это облегчает

проникновение аллергенов, которые могут в дальнейшем вызвать АД или его обострение. Внешние воздействия, такие как мытье с моющими средствами, длительное применение местных кортикостероидов, могут еще сильнее увеличить выработку этих ферментов рогового слоя и ухудшить барьерную функцию эпидермиса [37]. В норме активность протеаз, участвующих в десквамации эпидермиса, регулируется несколькими ингибиторами протеаз, ко-экспрессируемыми для уравнивания скорости расщепления рогового слоя.

Генетические мутации были также выявлены в генах, соответственно кодирующих элементы ингибиторов этих протеаз. Например, мутации в гене *SPINK5*, который кодирует лимфоэпителиальный ингибитор сериновой протеазы казал типа 5, были связаны с синдромом Нетертона. Пациенты с этим синдромом имеют выраженную барьерную дисфункцию, включающую повышенную десквамацию и нарушенную кератинизацию. В нескольких исследованиях была показана связь дефекта в гене *SPINK5* с атопическим дерматитом [38–41]. Кроме того, клетки поврежденной кожи могут продуцировать эндогенные протеазы, еще больше повреждающие кожный барьер. Эти протеазы можно рассматривать как продукт воспалительной реакции, и их уровень пропорционален тяжести обострения АД. Химаза тучных клеток – это хемотрипсин-подобная сериновая протеаза, которая в основном хранится в секреторных гранулах тучных клеток. В одном исследовании количество химазы тучных клеток было значительно увеличено у пациентов с АД в поврежденной коже по сравнению с неповрежденной кожей. Однако не обнаружено достоверной разницы в количестве химазы тучных клеток между неповрежденной кожей у пациентов с АД и здоровых субъектов, что позволяет сделать вывод о том, что повышенная активность химазы тучных клеток может быть связана с активным дерматитом [42].

Существуют также доказательства того, что химаза тучных клеток может участвовать в развитии хронического дерматита, индуцируя эозинофильную инфильтрацию [43]. Различные вариации в гене, кодирующего химазу, были связаны с АД у детей, ассоциация была наиболее сильной у лиц с низким уровнем общего IgE в сыворотке крови [44].

Эпидермальный барьер также может быть поврежден экзогенными протеазами клещей домашней пыли и золотистого стафилококка [45]. Клещи домашней пыли являются источником более чем 30 различных белков, которые могут индуцировать IgE-опосредованные реакции. Некоторые из этих белков являются цистеиновыми и сериновыми про-

теазами. Патч-тесты показали, что два белка с протеолитической активностью, полученные из клещей домашней пыли, Der p 1 и Der p 2, вызывают раздражение кожи или иммунную активацию через прямую протеолитическую активность [46].

РОЛЬ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

На данный момент накопилось много данных, доказывающих роль *St. aureus* в патогенезе атопического дерматита [47]. Транскутанная сенсibilизация стафилококковым энтеротоксином вызывает местное воспаление, соответствующее экземе у мышей и субъектов с нормальной и атопической кожей [48, 49]. Популяционные когортные исследования сообщают, что колонизация кожи или носоглотки *St. aureus* предшествует клиническому диагнозу экземы в младенчестве. Кроме того, пациенты с экземой более склонны к колонизации золотистым стафилококком, чем здоровые контрольные субъекты, а тяжесть заболевания связана с колонизацией золотистым *St. aureus* пораженной кожи [50].

St. aureus может вызвать значительную дисфункцию кожного барьера и тем самым способствовать развитию пищевой сенсibilизации через транскутанное воздействие аллергена. Кроме того, известно, что *St. aureus* вызывает разрушение кожи в результате производства экзотоксинов, протеаз и липаз.

Воздействие антигена арахиса через кожу в присутствии энтеротоксина *St. aureus* значительно усилило реакцию CD4+ TH2 у мышей, что доказывает роль *St. aureus* в развитии пищевой аллергии. Воздействие токсина *St. aureus* у мышей привело к увеличению TH2-опосредованных ответов и снижению регуляторной функции Т-клеток, оба этих механизма описаны у пациентов с пищевой аллергией [50, 51]. В ретроспективном исследовании A.L. Jones и соавт. был проведен анализ кожных культур от пациентов с АД в возрасте 0–18 лет. Полученные данные свидетельствуют о наличии связи между колонизацией кожи *St. aureus* и пищевой аллергией на арахис, яичный белок и коровье молоко [53]. В дальнейшем в исследовании O. Tsilochristou и соавт. (2019), проведенном в возрастной группе 0–6 лет, было показано, что независимо от тяжести экземы наблюдалась связь с сенсibilизацией к куриному яйцу и арахису, и более слабая взаимосвязь для коровьего молока [54].

Таким образом различные нарушения кожного барьера, включая колонизацию *St. aureus*, приводят к иммунной дисрегуляции, в конечном счете спо-

собствуя развитию пищевой аллергии через местное воздействие аллергена [55].

Возникает закономерный вопрос, каким образом пищевые аллергены проникают через кожу? В ряде исследований было показано наличие пищевых аллергенов в домашней пыли, причем не только в зоне приготовления пищи, но и в кроватях детей [56, 57]. Например, в Норвегии при исследовании образцов пыли в 143 домах аллерген рыбы был обнаружен в 46%, арахиса – 41%, молока – 39% и аллерген яйца – 22% образцов пыли матраса [58]. Пищевые аллергены могут содержаться в косметических средствах, используемых для базовой терапии атопического дерматита, что приводит к непосредственному контакту пищевых белков с пораженной кожей [16, 59]. Анализ данных исследования с участием 13 971 ребенка дошкольного возраста показал значимую связь аллергии на арахис с применением средств ухода за кожей, содержащих арахисовое масло [60]. Несмотря на доказанную роль нарушения кожного барьера, это не единственное звено в патогенезе транскутанной сенсibilизации.

РОЛЬ ИММУНЫХ МЕХАНИЗМОВ В РАЗВИТИИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Эпидермальное воздействие аллергенов селективно стимулирует Th2-тип реакции, приводит к увеличению толщины эпидермиса, повышению уровня антиген-специфических IgE в сыворотке крови и продукции цитокинов. Может способствовать развитию аллергической реакции при последующем воздействии аллергена через желудочно-кишечный тракт, где происходит накопление тучных клеток, о чем свидетельствует повышение сывороточного уровня протеазы-1 тучных клеток [61–63].

Иммунный ответ при пищевой аллергии включает в себя две фазы (рис.). Первая фаза начинается с поглощения антигенов дендритными клетками и транспортом их в лимфатические узлы, где происходит презентация антигена наивным CD4+ Т-клеткам. В лимфатических узлах в присутствии интерлейкина (IL) 4, цитокинов Т-клетки дифференцируются в аллерген-специфические CD4+ Т-клетки, продуцирующие высокий уровень цитокинов (IL-4, IL-13), которые стимулируют выработку изоформ В-клеток – специфических IgE клеток памяти [64].

Благодаря облегченной презентации антигена, очень низкая концентрация аллергена может стимулировать образование комплекса между аллергенспецифическими IgE-антителами (sIgE), аллергеном и низкоаффинным IgE-рецептором на поверхности антиген-представляющих В-клеток (CD23+ клетки). Этот комплекс затем дополнитель-

но стимулирует пролиферацию Th2-клеток, приводя к дальнейшему переключению изотипа В-клеток и повышенной продукции IgE [65, 66].

По мере созревания В-клетки дифференцируются в плазматические клетки и продуцируют большое количество sIgE, которые связываются с высокоаффинными FcεRI-рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. Во время этой фазы генерируется пул памяти аллерген-специфичных В-клеток и аллерген-специфичных CD4+ Th2-клеток. Совсем недавно было высказано предположение, что подмножество Th2-клеток (Th2A-клетки) играет важную роль в аллергическом иммунном ответе. Врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC2), которые встречаются на поверхности легких, кишечнике и коже, служат ключевыми регуляторами и эффекторами иммунитета, а также способствуют восстановлению тканей. Они обнаруживаются и при поражениях кожи человека при АД, а активация ILC2 происходит посредством IL-33. ILC2 секретируют проаллергические цитокины, включая IL-5 и IL-13. IL-5 запускает рекрутирование эозинофилов. IL-13 способствует рекрутированию воспалительных клеток, изменению микробиома кожи и снижению эпидермального барьера кожи.

Эффекторная фаза следует за фазой сенсibilизации и запускается, когда человек сталкивает-

ся с ранее сенсibilизирующим аллергеном. Это вызывает перекрестное связывание FcεRI-связанного-рецептора с sIgE на сенсibilизированных тучных клетках и базофилах, приводящее к высвобождению предварительно сформированных и *de novo* медиаторов воспаления. Эти процессы приводят к немедленной фазе аллергической реакции, а в последующем и к поздней фазе аллергической реакции через активацию аллергенспецифичных Th2-клеток памяти [64].

Активированные Th2-клетки продуцируют среди прочих цитокинов IL-4, IL-5, IL-13. Последние данные свидетельствуют о том, что IL-13 является ключевым цитокином, который стимулирует периферическое воспаление при АД, в то время как IL-4 обладает более центральным эффектом [66, 67]. Первостепенное значение IL-4 в развитии как сенсibilизации, так и IgE-опосредованной пищевой аллергии подтверждает отсутствие выработки IgE при наличии анти-IL4 антител [69]. Эозинофилы и базофилы являются преобладающими IL-4-компетентными клетками, накапливающимися в коже в ответ на трансэпидермальное проникновение пищевых аллергенов [70]. Цитокины поддерживают аллерген-специфичные уровни IgE, эозинофилию, выработку слизи и рекрутирование воспалительных клеток в воспаленные ткани, что приводит к повреждению тканей.

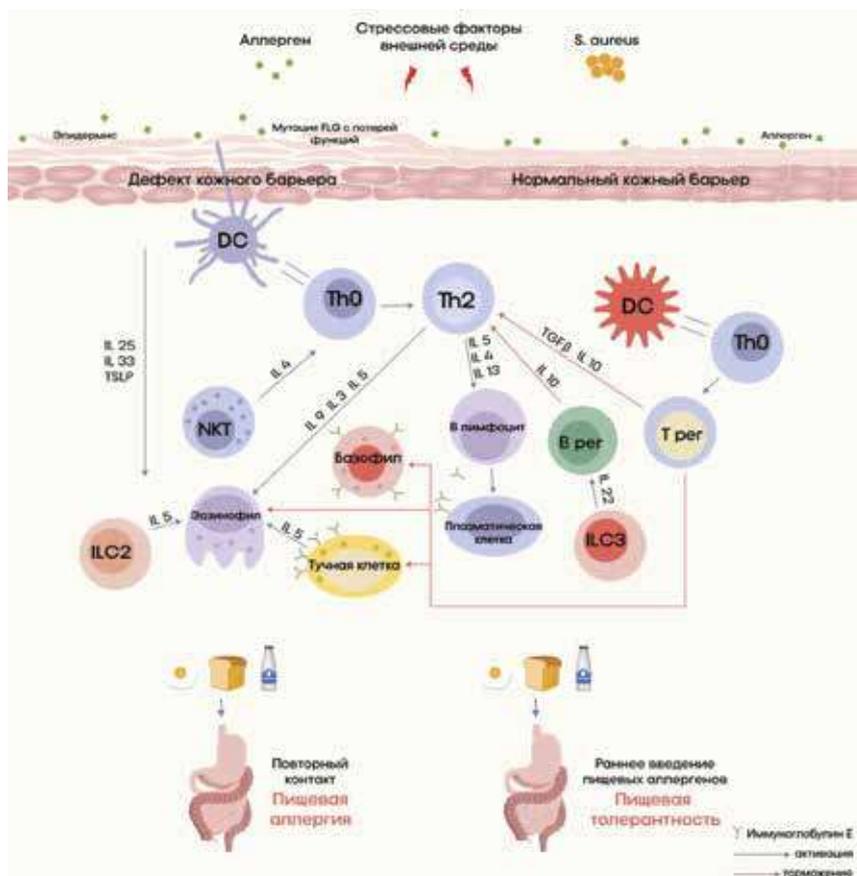


Рисунок. Иммунологические механизмы формирования транскутанной сенсibilизации: NKT – натуральный киллеры, B reg – B-регуляторные клетки, ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2-й группы, ILC3 – врожденные лимфоидные клетки 3-й группы

РОЛЬ ТИМИЧЕСКОГО СТРОМАЛЬНОГО ЛИМФОПОЭТИНА (TSLP) В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Одним из важнейших цитокинов, принимающих участие в транскутанной сенсibilизации, является TSLP [68]. Этот цитокин повышен в роговом слое кожи у пациентов с атопическим дерматитом и коррелирует со степенью тяжести заболевания [71].

Мыши с дефицитом TSLP были защищены от развития аллергического воспаления кожи, дыхательных путей, а также пищевой аллергии после воздействия антигена, эти экспериментальные данные доказывают важность этого цитокина в аллергической сенсibilизации [72–75]. Провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли α и IL-1 α , вырабатываемые в ответ на повреждение кожи, индуцируют секрецию TSLP из кератиноцитов человека.

Экспрессия TSLP коррелирует с созревaniem клеток Лангерганса, регуляцией рецептора TSLP на этих клетках и их миграцией в лимфатические узлы, где они способствуют дифференцировке наивных Th-клеток в Th2-клетки [76]. TSLP индуцирует миграцию Th2-направленных антиген-презентирующих клеток в мезентериальные лимфатические узлы, тем самым способствуя развитию аллергических реакций в кишечнике. Эти данные свидетельствуют о связи TSLP с ранними стадиями транскутанной сенсibilизации [77].

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА 33 В ФОРМИРОВАНИИ ТРАНСКУТАННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Данные исследований также свидетельствуют о вероятной ключевой роли IL-33 в развитии транскутанной сенсibilизации [45, 78]. IL-33 является частью семейства цитокинов IL-1, экспрессируется в эпителиальных барьерных тканях, лимфоидных органах и играет важную роль в инициации аллергического воспаления после воздействия аллергена [79].

Уровень IL-33 был повышен в пораженной коже и сыворотке больных с атопическим дерматитом, а также в экспериментальных моделях у мышей после транскутанной сенсibilизации овалальбумином [80, 81]. IL-33 способствует повышенной секреции IL-5 и IL-13 поляризованными Th2-лимфоцитами и соотносится с повышенными уровнями сывороточного IgE и эозинофилией [82]. Исследование, изучающее роль IL-33 в транскутанной сенсibilизации при пищевой аллергии, показало, что IL-33 необходим для индуцирования IgE-зависимой анафилаксии. Мыши с дефицитом IL-33 и мыши, получавшие раствори-

мый блокатор рецепторов IL-33, были защищены от перорально-индуцированной анафилаксии [83].

C. Galand и соавт. (2016) в своей работе продемонстрировали, что механическое повреждение кожи, вызванное снятием липкой ленты, у транскутанно сенсibilизированных овалальбумином мышей, индуцировало местное и системное высвобождение IL-33, что приводило к усилению IgE-опосредованной дегрануляции тучных клеток и индуцировало анафилаксию после перорального приема антигена [84]. Блокада ST2 (рецептора IL-33) анти-ST2 моноклональными антителами приводила к ингибированию анафилактической реакции, подавлению выработки антиген-специфических IgE и медиаторов воспаления [85]. Существующие данные позволяют сделать вывод о том, что IL-33 играет ключевую роль в транскутанной сенсibilизации. Нейтрализация IL-33 в настоящее время рассматривается как перспективная стратегия лечения пищевой аллергии и атопического дерматита [86, 87]. Немаловажную функцию в развитии АД выполняет IL-24, который участвует в подавлении выработки филагтрина в кератиноцитах [88].

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПИЩЕВОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ

Несколько факторов, включающих свойства аллергена, дозу, путь проникновения, генетику и возраст, способствуют развитию пищевой толерантности или развитию сенсibilизации [89]. В контексте обсуждения пищевой сенсibilизации наиболее важен путь поступления аллергена. Первоначальное воздействие пищевого аллергена внекишечным путем с большей вероятностью приведет к сенсibilизации. Если же барьер кожи не нарушен и праймирования иммунной системы через кожу не происходит, то срабатывают механизмы толерантности [9].

Экспериментальные модели показывают, что толерантность опосредуется различными механизмами, такими как анергия и делеция лимфоцитов, а также супрессия сенсibilизации T-регуляторными клетками [90]. Считается, что регуляторные T-клетки индуцируют толерантность за счет секреции супрессивных цитокинов, IL-10 и трансформирующего фактора роста β (см. рис.).

Возраст воздействия также играет немаловажную роль в индукции оральной толерантности. В экспериментальной работе вскармливание новорожденных мышей альбумином приводило к праймированию гуморального и клеточно-опосредованного ответа, в то время как у взрослых особей это вызывало толерантность [91]. Выработка толерантности важна для предотвращения развития пищевой аллергии [92,

93]. Интересно, что в странах, где есть арахисовые закуски для детей, имеются относительно низкие показатели аллергии к арахису [94]. Было доказано, что раннее введение молока, яйца и арахиса снижает риск развития пищевой аллергии [95, 96]. На основании полученных данных в 2014 г. был принят консенсус ЕААСI о том, что введение продуктов в «окно толерантности» (промежуток между 4–7 мес жизни ребенка) показано всем детям вне зависимости от наличия атопической предрасположенности [97].

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ЭМОЛИЕНТОВ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Ведущими механизмами в формировании транскутанной сенсibilизации, согласно имеющимся данным, являются дефект кожного барьера наряду с иммунной дисрегуляцией. В настоящее время разрабатываются различные стратегии, направленные на снижение рисков возникновения атопического дерматита и пищевой аллергии. Одним из актуальных направлений развития является превентивное использование смягчающих средств (эмолиентов) у детей, у которых в анамнезе есть указание на атопию. Идея использования эмолиентов в контексте пищевой сенсibilизации заключается в том, что, защищая кожный барьер, они должны препятствовать проникновению аллергена и, как итог, – развитию сенсibilизации. Однако в настоящее время остается много нерешенных вопросов и противоречивых моментов относительно эффективности их использования.

В работе К. Ногумикаи и соавт. (2014) было показано, что использование эмолиентов у детей в первые 32 нед жизни позволило предотвратить развитие атопического дерматита в 32% случаев в сравнении с контрольной группой [98]. Сходные данные были также опубликованы в 2014 г., согласно которым у детей с высоким риском атопического дерматита профилактическое действие эмолиентов не зависит от того, есть дефект филагтрина или нет [99].

В то же время в исследовании R.C. Joanne и соавт. (2020) не получено подтверждения превентивного эффекта использования эмолиентов. В мультицентровом рандомизированном исследовании приняли участие 1 394 детей, из которых 693 были в группе, получавшей эмолиенты (Diprobase крем или Doublebase гель), и 701 составили контрольную группу. В возрасте 2 лет экзема присутствовала у 139 (23%) из 598 младенцев, в группе, получавшей эмолиенты, и у 150 (25%) из 612 младенцев в контрольной группе [100].

Также и в работе Е. Дissanayake и соавт. (2019), где изучалось использование эмолиентов у детей,

которые не были в группе высокого риска развития атопического дерматита, не получено эффекта от профилактического приема эмолиентов [101]. Одной из возможных причин таких различий может являться выборка исследуемой популяции, представлявшая собой группу обычного риска по развитию атопического дерматита, в то время как в других работах исследовалась группа высокого риска. При этом независимо от того, был ли получен эффект от использования эмолиентов для предотвращения атопического дерматита, авторы работ, в которых конечной точкой исследования был не только атопический дерматит, но и пищевая сенсibilизация, сходятся во мнении, что эмолиенты не влияют на предотвращение пищевой сенсibilизации.

Так, в вышеупомянутой работе К. Ногумикаи и соавт. не выявлено статистически значительного эффекта на аллергическую сенсibilизацию на основании уровня IgE к яичному белку. Однако уровень сенсibilизации был значительно выше у младенцев с атопическим дерматитом [98]. Также не получено взаимосвязи использования эмолиентов и развития пищевой аллергии, различие с группой контроля составило лишь 2% в работе Е. Дissanayake и соавт. [101]. В настоящее время недостаточно данных, чтобы сделать однозначные выводы («за» или «против») об использовании данного метода профилактики пищевой аллергии. Стоит отметить, что эффективность превентивного использования эмолиентов необходимо оценивать исходя из состава конкретно используемого средства, поэтому требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накоплено достаточно много сведений о возможности существования транскутанной сенсibilизации, при которой происходит праймирование иммунных клеток и в последующем развитие пищевой аллергии. Наряду с экспериментальными исследованиями, показывающими роль транскутанной сенсibilизации, получены клинические данные, подтверждающие этот метод воздействия, что открывает пути профилактики пищевой аллергии: раннее введение пищевых аллергенов, нейтрализация IL-33, превентивное использование смягчающих средств (эмолиентов).

Предполагается, что эмолиенты, создавая защитную пленку при врожденных дефектах кожного барьера, должны препятствовать проникновению аллергена и, соответственно, развитию сенсibilизации. Однако исследования, посвященные профилактическому эффекту эмолиентов, имеют противоречивые результаты: часть работ подтверждает их

эффективность, в то время как другие – нет. Таким образом, требуется проведение дополнительных исследований, посвященных роли, месту и механизмам формирования транскутанной сенсибилизации у больных с пищевой аллергией.

ЛИТЕРАТУРА

1. NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce J.A., Assa'ad A. et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (6): S1–S8. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
2. Sampson H.A., Aceves S., Bock S.A. et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (5): 1016–1025.e43. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.013.
3. Eigenmann P.A., Beyer K., Lack G. et al. Are avoidance diets still warranted in children with atopic dermatitis? *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020; 31 (1): 19–26. DOI: 10.1111/pai.13104.
4. Warren C.M. et al. Epidemiology and burden of food allergy. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2020; 20 (2): 6. DOI: 10.1007/s11882-020-0898-7.
5. Hill D.J., Hosking C.S., de Benedictis F.M. et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. *Clin. Exp. Allergy.* 2008; 38 (1): 161–168. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2007.02861.x.
6. Eigenmann P.A., Calza A.M. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000; 11 (2): 95–100. DOI: 10.1034/j.1399-3038.2000.00071.x.
7. Eigenmann P.A., Sicherer S.H., Borkowski T.A. et al. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1998; 101 (3): e8. DOI: 10.1542/peds.101.3.e8.
8. Sampson H.A., McCaskill C.C. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: evaluation of 113 patients. *J. Pediatr.* 1985; 107 (5): 669–675. DOI: 10.1016/s0022-3476(85)80390-5.
9. Lack G. et al. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (6): 1331–1336. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.04.032.
10. Yu R., Igawa K., Handa Y., Munetsugu T., Satoh T., Yokozeiki H. Basophils and mast cells are crucial for reactions due to epicutaneous sensitization to ovalbumin. *Exp. Dermatol.* 2017; 26 (9): 778–784. DOI: 10.1111/exd.13279.
11. Hsieh K.Y., Tsai C.C., Wu C.H., Lin R.H. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33 (8): 1067–1075. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01724.x.
12. Strid J., Hourihane J., Kimber I. et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (8): 2100–2109. DOI: 10.1002/eji.200425196.
13. Benor S., Shani N., Etkin S., Bondar E., Kivity S., Langier S. Epicutaneous exposure to peanut oil induces systemic and pulmonary allergic reaction in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 179 (3): 187–191. DOI: 10.1159/000497382.
14. Glocova I., Brück J., Geisel J., Müller-Hermelink E., Widmaier K., Yazdi A.S. et al. Induction of skin-pathogenic Th22 cells by epicutaneous allergen exposure. *J. Dermatol. Sci.* 2017; 87 (3): 268–277. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.06.006.
15. Koshiba R., Oba T., Fuwa A., Arai K., Sasaki N., Kitazawa G. et al. Aggravation of food allergy by skin sensitization via systemic Th2 enhancement. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021; 182 (4): 292–300. DOI: 10.1159/000511239.
16. Murakami H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. Percutaneous sensitization to soybean proteins is attenuated by oral tolerance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2018; 64 (6): 483–486. DOI: 10.3177/jnsv.64.483.
17. Strid J., Hourihane J., Kimber I. et al. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2005; 35 (6): 757–766. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2005.02260.x.
18. Iwamoto H., Matsubara T., Okamoto T., Matsumoto T., Yoshikawa M., Takeda Y. Ingestion of casein hydrolysate induces oral tolerance and suppresses subsequent epicutaneous sensitization and development of anaphylaxis reaction to casein in mice. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 179 (3): 221–230. DOI: 10.1159/000497410.
19. Oji V., Eckl K.M., Aufenvenne K., Natebus M., Tarinski T., Ackermann K. et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defect, pruritus, and atopy: unraveling the peeling skin disease. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 87 (2): 274–281. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.005.
20. Drislane C., Irvine A.D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020; 124 (1): 36–43. DOI: 10.1016/j.anai.2019.10.008.
21. Irvine A.D. et al. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365 (14): 1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
22. Van den Oord R.A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b2433. DOI: 10.1136/bmj.b2433.
23. Dębińska A. et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017; 26 (6): 991–998. DOI: 10.17219/acem/61430.
24. Brown S.J. et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 661–667. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.031.
25. Brough H.A. et al. Peanut allergy: Effect of environmental peanut exposure in children with filaggrin loss-of-function mutations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 867–875.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.011.
26. Marenholz I. et al. Genome-wide association study identifies the SERPINB gene cluster as a susceptibility locus for food allergy. *Nat. Commun.* 2017; 8 (1): 1056. DOI: 10.1038/s41467-017-01220-0.
27. Chan A. et al. Filaggrin mutations increase allergic airway disease in childhood and adolescence through interactions with eczema and aeroallergen sensitization. *Clin. Exp. Allergy.* 2018; 48 (2): 147–155. DOI: 10.1111/cea.13077.

28. Simpson A. et al. Early-life inhalant allergen exposure, filaggrin genotype and the development of sensitization from infancy to adolescence. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145 (3): 993–1001. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.08.041.
29. Cole C., Kroboth K., Schurch N.J., Sandilands A., Sherstnev A., O'Regan G.M. et al. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (1): 82–91. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.04.021.
30. Czarnowicki T., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 139 (6): 1723–1734. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.04.004.
31. Kelleher M.M. et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1111–1116.e8. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1312.
32. Leung D.Y. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.* 2013; 62 (2): 151–161. DOI: 10.2332/allergolint.13-RAI-0564.
33. De Benedetto A., Rafaels N.M., McGirt L.Y., Ivanov A.I., Georas S.N., Cheadle C. et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (3): 773–86.e1-7. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.018.
34. Furuse M., Hata M., Furuse K. et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1-deficient mice. *J. Cell Biol.* 2002; 156 (6): 1099–1111. DOI: 10.1083/jcb.2001110122.
35. Brandner J.M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T. et al. Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers.* 2015; 3 (1–2): e974451. DOI: 10.4161/21688370.2014.974451.
36. Cork M.J., Robinson D.A., Vasilopoulos Y. et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118 (1): 3–21. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.042.
37. Vasilopoulos Y., Cork M.J., Murphy R., Williams H.C., Robinson D.A., Duff G.W. et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2004; 123 (1): 62–66. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.22708.x.
38. Walley A.J., Chavanas S., Moffatt M.F., Esnouf R.M., Ubhi B., Lawrence R. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat. Genet.* 2001; 29 (2): 175–178. DOI: 10.1038/ng728.
39. Kato A., Fukai K., Oiso N. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148 (4): 665–669. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05243.x.
40. Lan C.C., Tu H.P., Wu C.S. et al. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp. Dermatol.* 2011; 20 (12): 975–979. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01374.x.
41. Zhao L.P., Di Z., Zhang L. et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26 (5): 572–577. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04120.x.
42. Badertscher K., Bronnimann M., Karlen S., Braathen L.R., Yawalkar N. Mast cell chymase is increased in atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 2005; 296 (10): 503–506. DOI: 10.1007/s00403-005-0542-3.
43. Tomimori Y., Muto T., Fukami H., Saito K., Horikawa C., Tsuruoka N. et al. Chymase participates in chronic dermatitis by inducing eosinophil infiltration. *Lab. Invest.* 2002; 82 (6): 789–794. DOI: 10.1097/01.lab.0000018827.78602.f4.
44. Mao X.Q., Shirakawa T., Enomoto T., Shimazu S., Dake Y., Kitano H. et al. Association between variants of mast cell chymase gene and serum IgE levels in eczema. *Hum. Hered.* 1998; 48 (1): 38–41. DOI: 10.1159/000022782.
45. Shimura S., Takai T., Iida H., Maruyama N., Ochi H., Kamijo S. et al. Epicutaneous allergic sensitization by cooperation between allergen protease activity and mechanical skin barrier damage in mice. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136 (7): 1408–1417. DOI: 10.1016/j.jid.2016.02.810.
46. Deleuran M., Ellingsen A.R., Paludan K., Schou C., Thstrup-Pedersen K. Purified Der p1 and p2 patch tests in patients with atopic dermatitis: evidence for both allergenicity and proteolytic irritancy. *Acta Derm. Venereol.* 1998; 78(4): 241–243. DOI: 10.1080/000155598441783.
47. Leyva-Castillo J.-M., McGurk A., Raif Geha M.D. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing. *Clinical Immunology.* 2020; 218: 108511. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108511.
48. Laouini D., Kawamoto S., Yalcindag A., Bryce P., Mizoguchi E., Oettgen H. et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 112 (5): 981–987. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.07.007.
49. Skov L., Olsen J.V., Giorno R., Schlievert P.M., Baadsgaard O., Leung D.Y. Application of Staphylococcal enterotoxin B on normal and atopic skin induces up-regulation of T cells by a superantigen-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105 (4): 820–826. DOI: 10.1067/mai.2000.105524.
50. Meylan P., Lang C., Mermoud S., Johannsen A., Norrenberg S., Hohl D. et al. Skin colonization by Staphylococcus aureus precedes the clinical diagnosis of atopic dermatitis in infancy. *J. Invest. Dermatol.* 2017; 137 (12): 2497–2504. DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.834.
51. Ganeshan K., Neilsen C.V., Hadsaitong A., Schleimer R.P., Luo X., Bryce P.J. Impairing oral tolerance promotes allergy and anaphylaxis: a new murine food allergy model. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (1): 231–238.e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.10.011.
52. Forbes-Blom E., Camberis M., Prout M., Tang S.C., Le Gros G. Staphylococcal-derived superantigen enhances peanut induced Th2 responses in the skin. *Clin. Exp. Allergy.* 2012; 42 (2): 305–314. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03861.x.
53. Jones A.L., Curran-Everett D., Leung D.Y.M. Food allergy is associated with Staphylococcus aureus colonization in children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137 (4): 1247–1248.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.010.
54. Tsilochristou O., du Toit G., Sayre P.H. et al. Association of Staphylococcus aureus colonization with food allergy occurs independently of eczema severity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 144 (2): 494–503. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.04.025.

55. Leyva-Castillo J.M., McGurk A., Geha M.D.R. Allergic skin inflammation and *S. aureus* skin colonization are mutually reinforcing. *Clin. Immunol.* 2020; 218: 108511. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108511.
56. Trendelenburg V. et al. Hen's egg allergen in house and bed dust is significantly increased after hen's egg consumption – A pilot study. *Allergy.* 2018; 73 (1): 261–264. DOI: 10.1111/all.13303.
57. Foong R.X., Brough H. The role of environmental exposure to peanut in the development of clinical allergy to peanut. *Clin. Exp. Allergy.* 2017; 47 (10): 1232–1238. DOI: 10.1111/cea.12992.
58. Bertelsen R.J. et al. Food allergens in mattress dust in Norwegian homes – a potentially important source of allergen exposure. *Clin. Exp. Allergy.* 2014; 44 (1): 142–149. DOI: 10.1111/cea.12231.
59. Boussault P. et al. Oatsensitization in children with atopic dermatitis: prevalence, risks and associated factors. *Allergy.* 2007; 62 (11): 1251–1256. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01527.x.
60. Lack G. et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348 (11): 977–985. DOI: 10.1056/NEJMoa013536.
61. Lina T. et al. Epicutaneous sensitization with ovalbumin, staphylococcal enterotoxin B and vitamin D analogue induces atopic dermatitis in mice. *J. Cent. South Univ. (Med. Sci.)* 2017; 42 (9): 1023–1029. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.09.005.
62. Noti M. et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133 (5): 1390–1399. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.021.
63. Kawasaki A. et al. Skin inflammation exacerbates food allergy symptoms in epicutaneously sensitized mice. *Allergy.* 2018; 73 (6): 1313–1321. DOI: 10.1111/all.13404.
64. Palomares O., Akdis M., Martin-Fontecha M., Akdis C.A. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells. *Immunol. Rev.* 2017; 278: 219–236. DOI: 10.1111/imr.12555.
65. Holm J., Willumsen N., Wurtzen P.A., Christensen L.H., Lund K. Facilitated antigen presentation and its inhibition by blocking IgG antibodies depends on IgE repertoire complexity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (4): 1029–1037. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.01.062.
66. Turcanu V., Stephens A.C., Chan S.M., Rance F., Lack G. IgE-mediated facilitated antigen presentation underlies higher immune responses in peanut allergy. *Allergy.* 2010; 65 (10): 1274–1281. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02367.x.
67. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. *Allergy.* 2020; 75 (1): 54–62. DOI: 10.1111/all.13954.
68. Brough H.A., Nadeau K.C., Sindher S.B., Alkotob S.S., Chan S., Bahnson H.T. et al. Epicutaneous sensitization in the development of food allergy: What is the evidence and how can this be prevented? *Allergy.* 2020; 75 (9): 2185–2205. DOI: 10.1111/all.14304.
69. Hsieh K.Y. et al. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin. Exp. Allergy.* 2003; 33 (8): 1067–1075. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01724.x.
70. Hussain M. et al. Basophil-derived IL-4 promotes epicutaneous antigen sensitization concomitant with the development of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (1): 223–234.e5 DOI: 10.1016/j.jaci.2017.02.035.
71. Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R., Matsunaka H., Murakami Y., Yamashita R. et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 171 (3): 330–337. DOI: 10.1111/cei.12021.
72. Al-Shami A., Spolski R., Kelly J., Keane-Myers A., Leonard W.J. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J. Exp. Med.* 2005; 202 (6): 829–839. DOI: 10.1084/jem.20050199.
73. He R., Oyoshi M.K., Garibyan L., Kumar L., Ziegler S.F., Geha R.S. TSLP acts on infiltrating effector T cells to drive allergic skin inflammation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2008; 105 (33): 11875–11880. DOI: 10.1073/pnas.0801532105.
74. Zhou B., Comeau M.R., De S.T., Liggitt H.D., Dahl M.E., Lewis D.B. et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice. *Nature Immunol.* 2005; 6 (10): 1047–1053. DOI: 10.1038/ni1247.
75. Noti M., Kim B.S., Siracusa M.C., Rak G.D., Kubo M., Moghaddam A.E. et al. Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 133: 1390–1399 e1–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.021.
76. Bogiatzi S.I., Fernandez I., Bichet J.C., Marloie-Provost M.A., Volpe E., Sastre X. et al. Cutting edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J. Immunol.* 2007; 178 (3): 3373–3377. DOI: 10.4049/jimmunol.178.6.3373.
77. Oyoshi M.K., Larson R.P., Ziegler S.F., Geha R.S. Mechanical injury polarizes skin dendritic cells to elicit a T(H)2 response by inducing cutaneous thymic stromal lymphopoietin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (5): 976–984. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.08.041.
78. Tamari M. et al. The optimal age for epicutaneous sensitization following tape-stripping in BALB/c mice. *Allergology International.* 2018; 67 (3): 380–387. DOI: 10.1016/j.alit.2018.01.003.
79. Cayrol C., Girard J.P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr. Opin. Immunol.* 2014; 31: 31–37. DOI: 10.1016/j.coi.2014.09.004.
80. Savinko T., Matikainen S., Saarialho-Kere U., Lehto M., Wang G., Lehtimäki S. et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: expression profiles and modulation by triggering factors. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (5): 1392–1400. DOI: 10.1038/jid.2011.446.
81. Tamagawa-Mineoka R., Okuzawa Y., Masuda K., Katoh N. Increased serum levels of interleukin 33 in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 70 (5): 882–888. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.01.867.
82. Komai-Koma M., Brombacher F., Pushparaj P.N., Arendse B., McSharry C., Alexander J. et al. Interleukin-33 amplifies IgE synthesis and triggers mast cell degranulation via interleukin-4 in naive mice. *Allergy.* 2012; 67 (9): 1118–1126. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02859.x.

83. Muto T., Fukuoka A., Kabashima K., Ziegler S.F., Nakaniishi K., Matsushita K. et al. The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously sensitized food allergy. *Int. Immunol.* 2014; 26 (10): 539–549. DOI: 10.1093/intimm/dxu058.
84. Galand C. et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells. *J. Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (5): 1356–1366. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.056.
85. Walker M.T. et al. Mechanism for initiation of food allergy: Dependence on skin barrier mutations and environmental allergen costimulation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 141 (5): 1711–1725.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.003.
86. Chinthrajah S., Cao S., Liu C., Lyu S.C., Sindher S.B., Long A. et al. Phase 2a randomized, placebo-controlled study of anti-IL-33 in peanut allergy. *JCI Insight.* 2019; 4 (22): e131347. DOI: 10.1172/jci.insight.131347.
87. Chen Y.L., Gutowska-Owsiak D., Hardman C.S., Westmoreland M., MacKenzie T., Cifuentes L. et al. Proof-of-concept clinical trial of etokimab shows a key role for IL-33 in atopic dermatitis pathogenesis. *Sci. Transl. Med.* 2019; (515): eaax2945. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax2945.
88. Mitamura Y. et al. IL-24: A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases. *Allergology International.* 2020; 69 (3): 405–411. DOI: 10.1016/j.alit.2019.12.003.
89. Vickery B.P., Burks A.W. Immunotherapy in the treatment of food allergy: focus on oral tolerance. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9 (4): 364–370. DOI: 10.1097/ACI.0b013e-32832d9add.
90. Pearson R.M., Casey L.M., Hughes K.R., Miller S.D., Shea L.D. *In vivo* reprogramming of immune cells: Technologies for induction of antigen-specific tolerance. *Adv. Drug. Deliver Rev.* 2017; 114: 240–255. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.005.
91. Strobel S., Ferguson A. Immune responses to fed protein antigens in mice. 3. Systemic tolerance or priming is related to age at which antigen is first encountered. *Pediatr. Res.* 1984; 18: 588–594. DOI: 10.1203/00006450-198407000-00004.
92. Matsubara T., Iwamoto H., Nakazato Y., Okamoto T., Ehara T., Izumi H., Takeda Y. Ingestion of partially hydrolyzed whey protein suppresses epicutaneous sensitization to β -lactoglobulin in mice. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2018 ;29 (4): 433–440. DOI: 10.1111/pai.12887.
93. Murakami H., Ogawa T., Takafuta A., Yano E., Zaima N., Moriyama T. Percutaneous sensitization to soybean proteins is attenuated by oral tolerance. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo).* 2018; 64 (6): 483–486. DOI: 10.3177/jnsv.64.483. PMID: 30606971.
94. Levy Y., Broides A., Segal N., Danon Y.L. Peanut and tree nut allergy in children: role of peanut snacks in Israel? *Allergy.* 2003; 58 (11): 1206–1207. DOI: 10.1046/j.1398-9995.2003.00307.x.
95. Du Toit G., Katz Y., Sasieni P., Mesher D., Maleki S.J., Fisher H.R. et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (5): 984–991. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.08.039.
96. Katz Y., Rajuan N., Goldberg M.R., Eisenberg E., Heyman E., Cohen A. et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (1): 77.e1–82. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.020.
97. Muraro A., Halken S., Arshad S.H., Beyer K., Dubois A.E.J., Du Toit G. et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy.* 2014; 69 (5): 590–601. DOI: 10.1111/all.12398.
98. Horimukai K. et al. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 824–830. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.07.060.
99. Simpson E.L., Chalmers J.R., Hanifin J.M., Thomas K.S., Cork M.J., McLean W.H. et al. Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis prevention. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134 (4): 818–823. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.005.
100. Chalmers J.R., Haines R.H., Bradshaw L.E., Montgomery A.A., Thomas K.S., Brown S.J. et al. Daily emollient during infancy for prevention of eczema: the BEEP randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 395 (10228): 962–972. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32984-8.
101. Dissanayake E., Yumi Tanib Y., Nagaic K. et al. Skin care and synbiotics for prevention of atopic dermatitis or food allergy in newborn infants: A 2 × 2 factorial, randomized, non-treatment controlled trial. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019; 180 (3): 202–211. DOI: 10.1159/000501636.

Сведения об авторах

Новик Геннадий Айзикович, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии им. проф. И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-7571-5460.

Жданова Марина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, зав. учебной частью, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0001-7035-010.

Демидова Анастасия Сергеевна, ассистент, кафедра педиатрии им. профессора И.М. Воронцова, СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-9184-1803.

(✉) **Новик Геннадий Айзикович**, e-mail: ga_novik@mail.ru

Поступила в редакцию 19.12.2020

Подписана в печать 25.05.2021