

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>

Диагностическая значимость аппликационного теста с ингаляционными аллергенами у больных аллергическими заболеваниями

© **Е.В. Смольников¹, А.О. Литовкина¹, К.И. Колыхалова², О.Г. Елисютина¹, Е.С. Феденко¹**¹ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России; г. Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); г. Москва, Российская Федерация

Эпидемический рост распространенности аллергических заболеваний в мире представляет большую социально-экономическую проблему. Аллергия возникает в результате сложного взаимодействия между генетическими факторами и факторами окружающей среды и является системной Т2-зависимой воспалительной реакцией на аллерген. Большинство аллергических заболеваний протекают по Т2-зависимому типу аллергических реакций. Вместе с тем в развитии некоторых заболеваний, таких как атопический дерматит (АтД) и бронхиальная астма (БА), могут лежать разные типы гиперчувствительности, что требует пересмотра алгоритмов алергодиагностики. Атопический кожный аппликационный тест (АКАТ) может дать дополнительную информацию о возможной роли клеточно-опосредованного типа гиперчувствительности в патогенезе этих заболеваний. В статье представлен обзор современных данных о значимости АКАТ в диагностике кожной и респираторной аллергии.

Ключевые слова: аллергия; бронхиальная астма; атопический дерматит; Т2-иммунный ответ; клеточно-опосредованный тип гиперчувствительности; атопический кожный аппликационный тест

Для цитирования: Смольников Е.В., Литовкина А.О., Колыхалова К.И., Елисютина О.Г., Феденко Е.С. Диагностическая значимость аппликационного теста с ингаляционными аллергенами у больных аллергическими заболеваниями // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 4. С. 30–37.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>

The role of atopy patch test with aeroallergens in allergic diseases diagnostics

© **E.V. Smolnikov¹, A.O. Litovkina¹, K.I. Kolykhalova², O.G. Elisyutina¹, E.S. Fedenko¹**¹ NRCI Institute of Immunology FMBA of Russia, Moscow; Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Moscow, Russian Federation

Allergic diseases are increasingly becoming a global epidemic and pose a considerable and growing public health burden. Allergy is a systemic T2-dependent inflammatory reaction to an allergen that results from a complex interaction between genetic and environmental factors. Allergic diseases occur through a T2-dependent type of allergic reaction, some of them, in particular atopic dermatitis (AD) and asthma, develop involving different types of hypersensitivity or their combination and require revision of allergy diagnostics. Atopy patch test (APT) can be informative in establishing a role of cell-mediated hypersensitivity in pathogenesis of allergic diseases.

The review presents the recent data on the significance of APT in the diagnostics of skin and respiratory allergies.

Keywords: allergy; atopic dermatitis; asthma; T2-dependent inflammatory reaction; cell-mediated type of hypersensitivity; atopy patch test

For citation: Smolnikov EV, Litovkina AO, Kolykhalova KI, Elisyutina OG, Fedenko ES. The role of atopy patch test with aeroallergens in allergic diseases diagnostics. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(4):30–37.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1355>

Для корреспонденции

Смольников Евгений Валентинович
Российская Федерация, 115522, г. Москва,
Каширское ш., д. 24.
E-mail: qwertil2010@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

For correspondence

Eugenii V. Smolnikov
24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522,
Russian Federation.
E-mail: qwertil2010@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Статья поступила 11.02.2020 г.
Received: 11.02.2020.

Принята к печати 02.11.2020 г.
Accepted: 02.11.2020.

Рекомендована к публикации
К.С. Павловой

Введение

Аллергия является системной воспалительной реакцией на аллерген, возникающей в результате сложного взаимодействия между генетическими факторами и окружающей средой. Отличительной особенностью классических IgE-опосредованных аллергических заболеваний, таких как аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), пищевая аллергия (ПА), атопический дерматит (АтД), анафилаксия, являются реакции немедленного типа, обусловленные активацией тучных клеток и базофилов образующимися комплексами аллерген – IgE антитело. Вместе с тем результаты исследований последних лет свидетельствуют о важной роли Т-лимфоцитов при таких заболеваниях, как атопический дерматит, БА и назальный полипоз [1, 2]. Показано, что аллергенспецифический IgE-ответ запускает активацию аллергенспецифических Т-лимфоцитов, принимая, таким образом, непосредственное участие в Т-клеточноопосредованном аллергическом воспалении [3, 4]. Результат такого типа взаимодействия приводит к дифференцировке наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в Т-хелперы 2-го типа (Th2), к секреции цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, повышенной продукции IgE и развитию различных связанных с ним воспалительных реакций [5, 6]. Интересен тот факт, что исследования, проведенные с не-IgE-реактивными фрагментами аллергенов, свидетельствуют о том, что поздняя фаза аллергического воспаления может протекать и без вовлечения IgE при таких заболеваниях, как БА, АР и АтД [7]. В литературных источниках последних лет все чаще фигурирует термин «Т2-зависимые заболевания», который характеризует участие не только IgE-опосредованной реактивности, но и клеточноопосредованного иммунного ответа в развитии аллергии. Т2-иммунный ответ характеризуется вовлечением в иммунный ответ помимо Th2-клеток с В-лимфоцитами еще и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа, которые в свою очередь участвуют в активации клеточных факторов врожденного иммунитета, таких как эозинофилы, базофилы, тучные клетки, а также ИЛ-4 и/или ИЛ-13 активированные макрофаги. Т2-ответ ассоциирован с некоторыми клеточными медиаторами, такими как ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13. Цитокины, синтезируемые эпителиальными клетками, тимический стромальный лимфопоэтин (ТСП), ИЛ-25, ИЛ-33 усиливают или опосредуют Т2-ответ. Отличительными признаками Т2-воспаления являются эозинофилия и гиперпродукция IgE, что доказывает участие этого механизма в развитии аллергии. Помимо классических аллергических заболеваний (БА, АР, ПА, АтД) Т2-воспаление принимает участие в патогенезе широкого спектра болезней с не до конца изученной этиологией, таких как хроническая крапивница, эозинофильный эзофагит, назальный полипоз, при которых отмечаются эозинофилия и повышение уровня IgE [5].

Выявление сенсибилизации к аллергенам есть ключевой аспект диагностики аллергических заболеваний. Согласно теории атопического марша, у детей раннего возраста к первым проявлениям атопии относятся АтД и ПА, позднее у них развиваются АР и БА. При этом стартовой сенсибилизацией у детей наиболее часто является сенсибилизация к пищевым аллергенам – белкам коровьего молока, яйца, сои и др., в более позднем возрасте развивается сенсибилизация к ингаляционным аллергенам – клещам домашней пыли, пыльце растений, а также к бактериальным и грибковым аллергенам.

Для выявления IgE-опосредованной аллергии традиционно применяются кожные prick-тесты с бытовыми, эпидермальными, пыльцевыми и грибковыми аллергенами, а также лабораторные методы диагностики для определения уровня аллергенспецифических IgE в сыворотке крови [8]. Как правило, у большинства больных аллергическими заболеваниями удается выявить спектр истинной сенсибилизации вышеперечисленными диагностическими методами, однако в некоторых случаях, в частности при тяжелых формах АтД и БА, эти классические диагностические приемы не всегда бывают информативными. Это объясняется тем, что патогенез АтД и БА не всегда ограничивается исключительно IgE-опосредованной гиперчувствительностью, в их основе лежит комплекс сложных взаимодействий между генетической предрасположенностью к аллергии, генетическими дефектами барьерной функции кожи и слизистых, факторами окружающей среды, патогенетическим влиянием инфекционных агентов, а также сложные иммунные механизмы [9]. В работах последних лет показано участие как IgE-опосредованного, так и клеточного иммунного ответа, причем чаще при хронических, тяжелых формах заболеваний, протекающих на инфекционном коморбидном фоне [5, 10].

В недавно проведенных исследованиях представлены доказательства роли Т-клеточноопосредованных иммунных механизмов в развитии респираторных и кожных симптомов аллергии, которые можно оценить аппликационным тестом, при этом результаты prick-тестов и определение аллергенспецифических IgE могут быть неинформативными [11].

Кожный аппликационный тест с ингаляционными аллергенами

Атопический кожный аппликационный тест – АКАТ (atopy patch test – АРТ) представляет собой диагностический прием нанесения на кожу тестируемого аллергена, способного вызвать реакцию гиперчувствительности замедленного типа (IV тип), опосредованную клеточными иммунными механизмами, которая проявляется экзематозной реакцией через 48–72 ч [12]. Аппликационные тесты

впервые были предложены Jadassohn в 1896 г. для диагностики аллергического контактного дерматита на лекарственные ртутьсодержащие препараты [13].

Попытки применения аппликационных тестов с аэроаллергенами у больных АтД впервые были предприняты американскими учеными Mitchell и соавт. в начале 80-х годов XX века [14]. В дальнейшем был проведен ряд исследований, в которых применялись нестандартизованные методы выполнения аппликационных проб, различавшиеся по способам аппликации и подготовки кожных покровов, по применению дополнительных веществ, которые позволяют увеличивать способность исследуемого аллергена проникать через кожу, например лаурилсульфата [15–17]. В 1989 г. Ring и соавт. разработали методику кожного аппликационного тестирования с ингаляционными аллергенами у лиц с АтД и ввели термин «atopy patch test». С использованием АКАТ впервые было показано, что аллергены клещей домашней пыли (*D. pteronyssinus*) способны вызывать экзематозные поражения кожи у больных АтД [12]. Позднее методика АКАТ была стандартизована в ряде многоцентровых исследований, были определены оптимальные концентрации аллергенов, вспомогательные вещества, временные интервалы, способы подготовки кожи и критерии оценки результатов. В нескольких многоцентровых исследованиях проводилось сравнение положительных результатов АКАТ с другими диагностическими методами – данные анамнеза, prick-тесты, определение уровня аллергенспецифических IgE радиоаллергосорбентными тестами (РАСТ). При сравнении полученных результатов выявлено, что в исследуемой когорте больных АтД частота положительных результатов

АКАТ варьировала от 39% с аллергеном клещей домашней пыли (КДП) до 11% с аллергеном пыльцы березы. Также было установлено, что только у 7% пациентов с АтД одновременно были выявлены положительные результаты АКАТ, prick-тестов и наличие аллергенспецифических IgE, тогда как положительные результаты АКАТ, но отрицательные результаты prick-тестов и отсутствие аллергенспецифических IgE в сыворотке крови отмечено у 17% больных. Авторы этого исследования сделали вывод, что постановка АКАТ с ингаляционными аллергенами может расцениваться как дополнительный метод диагностики *in vivo* наряду с prick-тестами и определением аллергенспецифических IgE [18, 19].

В 2003 г. Европейской целевой группой по АтД [European Task Force of Atopic Dermatitis (ETFAD)] были разработаны противопоказания, критерии оценки для постановки АКАТ с ингаляционными и пищевыми аллергенами, которые применяются до настоящего времени и считаются надежными с учетом чувствительности, специфичности и воспроизводимости метода [20, 21] (см. таблицу).

Иммунологические механизмы АКАТ

На протяжении последних десятилетий была продемонстрирована способность АКАТ воспроизводить патофизиологические механизмы АтД. Биопсия показала, что через 24 ч после аппликации аллергена КДП происходила инфильтрация кожи Th2-лимфоцитами, секретирующими ИЛ-4 и ИЛ-13, а через 48 ч появлялись воспалительные дендритные эпидермальные клетки, и цитокиновый профиль менялся на Th1-тип с преимущественным присутствием IFN- γ , что и происходит в типичных очагах хронического воспаления при АтД [22].

Таблица. Противопоказания, протокол и оценка результатов АКАТ, согласно рекомендациям ETFAD [21]

Противопоказания для АКАТ	<ul style="list-style-type: none"> • Применение топических глюкокортикостероидов (ТГКС) в период за 7 дней до постановки теста • Терапия ультрафиолетовым облучением за 4 нед до тестирования • Применение пероральных ГКС • Применение системной иммуносупрессивной терапии (циклоспорин А, такролимус и т. д.) • Прием антигистаминных препаратов в период за 5 дней до проведения теста
Протокол КАТ	<ul style="list-style-type: none"> • Место постановки теста – кожа верхней части спины • Недопустимо резкое удаление клейкой ленты или обработка кожи ацетоном для исключения неспецифического раздражения кожи • Использование 12-миллиметровых камер Финна (емкостей из алюминия или полипропилена) на специальной клейкой ленте на основе поликрилата (Scanpor), исключающее раздражение кожи • Использование очищенных аллергенов, измеряемых в биологических единицах или по содержанию главного аллергена (мкг/мл) • Использование вазелина в качестве основного вещества-носителя • Интерпретация результатов через 48–72 ч
Оценка результатов АКАТ	<ul style="list-style-type: none"> • «–» – отрицательный • «?» – сомнительный (только эритема) • «+» – эритема, инфильтрация • «++» – эритема, единичные папулы • «+++» – эритема, множественные распространенные папулы • «++++» – эритема, везикулезные высыпания

Кроме того, с использованием иммуногистохимического анализа были обнаружены IgE на клетках Лангерганса в биоптатах кожи, взятых как из участков положительного АКАТ с аллергенами КДП, так и из участков визуально неизменной кожи, что подтверждает роль IgE несущих клеток Лангерганса в развитии реакции воспаления в месте постановки АКАТ [22, 23].

Роль АКАТ в диагностике кожной и респираторной аллергии

Ингаляционные аллергены представляют особый интерес в патогенезе АтД. Одним из основных аргументов, указывающих на то, что ингаляционные аллергены действительно важны в развитии АтД, является улучшение состояния кожи при уменьшении экспозиции аллергенов и, наоборот, ухудшение при контакте с причинно-значимыми аллергенами [24]. Так, в рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациентов с АтД и сенсibilизацией к аллергенам пыльцы злаковых трав подвергали воздействию пыльцы ежи сборной в условиях провокационной камеры в течение четырех часов двух последовательных дней. Концентрация пыльцы составляла 4000 пылевых зерен/м³. Было отмечено ухудшение состояния у большинства пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой. Данное исследование позволило подтвердить концепцию контактного воздействия пылевых аллергенов, способных вызвать обострение заболевания у больных АтД с сенсibilизацией к этим аллергенам, но не респираторных симптомов [25].

На основании результатов проведенных исследований можно полагать, что АКАТ играет важную роль в идентификации причинно-значимых аллергенов у лиц с АтД, при котором клеточноопосредованная гиперчувствительность имеет не менее важное значение, чем IgE-зависимое воспаление. Поэтому недостаточно проведения диагностики, направленной на определение только немедленного типа аллергической реакции и включающей кожные тесты (скарификационные, prick-тесты) с ингаляционными аллергенами и лабораторные методы выявления аллергенспецифических IgE.

В ряде исследований показано, что АКАТ отражает характер иммунных реакций при АтД. Имеются сообщения о положительных результатах АКАТ у пациентов с аллергенспецифической пролиферацией Т-клеток и экспрессией активационных маркеров в периферической крови *in vitro* на стимуляцию аллергенами клещей домашней пыли, эпидермальными аллергенами и пылевыми аллергенами [26]. Постановка АКАТ у лиц с АтД вызывала миграцию воспалительных эпидермальных дендритных клеток в место реакции на аллерген. Трансэпидермальная потеря воды (ТЭПВ) значительно увеличивалась через 48 и 72 ч на участках кожи, где выполнялся АКАТ,

по сравнению с контрольной группой. Хорошо известно, что у лиц с респираторными аллергическими заболеваниями без АтД в анамнезе сенсibilизация к аллергенам клещей домашней пыли происходит через респираторный тракт и приводит к развитию Th2-иммунного ответа с последующей продукцией аллергенспецифических IgE. Эта сенсibilизация характеризуется положительными результатами prick-тестов и наличием аллергенспецифических IgE. У больных АтД, напротив, при экспозиции клещей домашней пыли внутри помещений в обычных концентрациях главный аллерген клеща *D. pteronissinus* (Der p 1) проникает через поврежденный эпидермальный барьер. Проникновению аллергена способствуют его протеолитическая активность и наличие филаггринзависимой дисфункции эпидермального барьера. Действуя контактным путем, аллерген КДП способен инициировать обострение АтД, однако такая реакция отличается по механизму от реакции немедленного типа, лежащей в основе респираторных аллергических заболеваний, что подтверждается положительным результатом АКАТ с аллергеном КДП, но отрицательными prick-тестами и отсутствием аллергенспецифических IgE в сыворотке крови [27].

У некоторых пациентов с установленным диагнозом «неаллергический АтД», отрицательными результатами prick-тестов и отсутствием аллергенспецифических IgE (метод ImmunoCAP, Phadia) к ингаляционным аллергенам был проведен АКАТ с пылевыми аллергенами и аллергенами КДП и получен положительный результат. Данные исследования приоткрывают завесу над «неаллергическим АтД», поскольку ранее пациентов с отрицательными результатами prick-тестов и отсутствием аллерген-специфических IgE относили к больным с «неаллергическим» АтД [28].

Опубликованы результаты исследований, демонстрирующих роль АКАТ у пациентов с респираторной аллергией. Guler и соавт. сообщили, что 25% детей с АР или БА и отсутствием АтД в анамнезе наряду с положительными результатами prick-тестов с аллергенами *D. pteronyssinus* имели положительные результаты АКАТ с аллергенами КДП. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в развитии респираторных симптомов аллергии также принимают участие клеточноопосредованные механизмы гиперчувствительности [29].

В исследовании, опубликованном Fuiano и соавт. в 2008 г., приняли участие 297 детей (178 мальчиков и 119 девочек), которые были разделены на 4 группы: 39 детей с АтД, 78 детей с АтД и респираторными аллергическими заболеваниями (АР и БА), 131 ребенок с АтД в анамнезе и респираторными аллергическими заболеваниями, 49 детей в качестве контрольной группы [30]. Всем пациентам были выполнены prick-тесты и АКАТ с экстрактом аллергенов КДП. Преимущественно

положительные результаты АКАТ обнаруживались у пациентов с АтД ($p < 0,001$) по сравнению с другими группами больных. Многофакторный анализ показал высокие значения отношения шансов (ОШ) относительно вероятности наличия АтД у пациентов с положительными результатами АКАТ (ОШ 21,9). Такая вероятность была отмечена у пациентов с АтД и респираторными симптомами (ОШ 21,9) и у пациентов с респираторными симптомами и АтД в анамнезе (ОШ 22,8) [28]. Авторы предположили, что иммунные механизмы, лежащие в основе положительного АКАТ, связаны с патогенезом развития АтД. В другом исследовании, включающем 465 детей (279 мальчиков и 186 девочек) в возрасте от 0,4 до 17,6 года (в среднем $6,6 \pm 3,8$ года), было выполнено то же разделение на группы, что и в предыдущем исследовании: группа А – с АтД (40 пациентов); группа В – с АтД и респираторными симптомами (156 пациентов); группа С – с респираторными симптомами и АтД в анамнезе (203 пациента); контрольная группа только с респираторными симптомами (66 пациентов). Положительный АКАТ с аллергенами клещей домашней пыли встречался достоверно чаще в группах с АтД (группы А и В) или с АтД в анамнезе (группа С), чем в контрольной группе, тогда как больных с положительными *prick*-тестами и наличием аллергенспецифических IgE, выявленных радиоаллергосорбентным тестом, было значительно больше в контрольной группе [30]. Полученные существенные различия в ответ на АКАТ у пациентов с разными клиническими проявлениями аллергии позволяют предположить, что иммунные механизмы, лежащие в основе клинических проявлений гиперчувствительности к аллергенам КДП, относятся к разным типам иммунологических реакций.

В другое исследование были включены 468 детей и подростков с респираторными симптомами с АтД или без него в анамнезе и 53 ребенка в контрольную группу. Всем участникам исследования были выполнены *prick*-тесты, АКАТ и измерены аллергенспецифические IgE к ингаляционным аллергенам (аллергены пыльцы трав, пыльцы кипариса, пыльцы сорных трав, споры плесневых грибов, аллергены клещей домашней пыли и эпидермальные аллергены) методом РАСТ. Для каждого теста были рассчитаны специфичность, положительные и отрицательные прогностические значения. АКАТ имел специфичность 98,2%, положительную прогностическую ценность 99,2% и отрицательную прогностическую ценность 16,1%, по сравнению с 94,3, 96,8 и 11% для *prick*-тестов; 96,2, 97,9 и 11,5% для аллергенспецифических IgE в сыворотке крови соответственно. Исходя из полученных результатов, авторы предположили, что у пациентов с АтД и респираторными симптомами, сенсibilизированных к ингаляционным аллергенам, АКАТ имеет более значимую диагностическую ценность по сравнению с *prick*-тестами и определением аллергенспецифических IgE *in vitro* [31].

Zhao и соавт. оценивали частоту положительных результатов АКАТ с аллергенами клещей *Dermatophagoides* у студентов-добровольцев из университета в Пекине. Всего в исследовании принял участие 201 человек, из них положительные АКАТ имели 25,9%. Только у 13,6% студентов без АтД, ринита и БА в анамнезе результат АКАТ оказался положительным, тогда как у студентов с ринитом или БА в анамнезе он оказался положительным в 56,1% случаев ($p < 0,05$). Это подтверждает, что АКАТ с аллергенами клещей домашней пыли имеет важное диагностическое значение не только у больных с АтД, но и с респираторной аллергией [32].

В одном из исследований показано, что инъекции коротких линейных пептидов главного аллергена кошки Fel d 1, содержащих эпитопы Т-клеток и не обладающих IgE-реактивностью, способны непосредственно вызывать позднюю фазу аллергического воспаления у пациентов с БА [33]. Последующие исследования продемонстрировали, что при наличии АтД в анамнезе отмечается высокий риск развития заболеваний с Т-клеточноопосредованной гиперчувствительностью, в том числе АР и БА [34].

В клиническом исследовании Самрана и соавт. использованы для постановки АКАТ гипоаллергенные Т-клеточные эпитопы, содержащие фрагменты главного аллергена пыльцы березы Bet v 1 для выявления IgE-независимого Т-клеточноопосредованного ответа в коже у пациентов с аллергией на пыльцу березы и с различными клиническими проявлениями, без аллергии на пыльцу березы, но с аллергией к другим аллергенам, и у пациентов без атопии [10]. В ходе исследования установлено, что у 11 (73%) из 15 пациентов с аллергией к пыльце березы и АтД результат АКАТ с rBet v 1 оказался положительным, у 10 пациентов (66,6%) отмечались поздние экзематозные реакции на смесь гипоаллергенных фрагментов rBet v 1, что свидетельствует о Т-клеточно-опосредованном механизме реакции при кожном аппликационном тестировании. Авторы пришли к выводу, что не-IgE-опосредованные механизмы могут играть важную роль при хроническом аллергениндуцированном воспалении кожи. Неожиданным оказался тот факт, что Т-клеточноопосредованный тип гиперчувствительности отмечался у 4 (80%) из 5 пациентов, страдающих аллергическим риноконъюнктивитом и аллергией к пыльце березы, но без явлений АтД в анамнезе. Вместе с тем у пациентов с аллергией к пыльце березы и АтД отмечалась высокая пролиферация Т-клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов, таких как кожный лимфоцитарный антиген (CLA⁺) и хемокиновый рецептор 4-го типа (CCR4⁺) по сравнению с пациентами без АтД, но с аллергией к пыльце березы. Исходя из результатов этого исследования, можно сделать вывод, что гипоаллергенные фрагменты rBet v 1 инициируют Т-клеточноопосредованные реакции не только у

пациентов с АтД и с аллергией к пыльце березы, но также и у лиц без АтД, но с респираторными проявлениями, что можно установить только при постановке АКАТ [10].

Заключение

Таким образом, несмотря на общеизвестный факт, что в основе большинства аллергических заболеваний ключевую роль играет Th2-зависимый тип реакций, результаты последних исследований свидетельствуют о том, что клеточноопосредованные реакции также могут вносить существенный вклад в патогенез развития этих заболеваний. Данные литературы демонстрируют важность проведения АКАТ с ингаляционными аллергенами у пациентов с разными аллергическими заболеваниями. При помощи использования АКАТ можно получить важные данные о характере иммунного ответа у пациентов с аллергией, опосредованной аэроаллергенами.

Недооценка диагностической значимости АКАТ может приводить к гиподиагностике аллергии, что особенно важно для такого заболевания, как АтД. Кроме того, недавние исследования продемонстрировали, что АКАТ с аллергенами может быть положительным также у пациентов с респираторной аллергией. В некоторых случаях только положительные результаты АКАТ при отсутствии данных за IgE-обусловленную сенсибилизацию к ингаляционным аллергенам позволяют установить аллергическую природу заболевания и выявить причинно-значимые аллергены, что обуславливает необходимость пересмотра стандартных методов алергодиагностики и включения данного теста в алгоритм алергологического обследования больных аллергическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis // *J Invest Dermatol*. 2009. Vol. 129. P. 1878–1891. doi: 10.1038/jid.2009.71
2. Murphy D.M., O'Byrne P.M. Recent advances in pathophysiology of asthma // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 1417–1426. doi: 10.1378/chest.09-1895
3. Novak N., Bieber T., Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis // *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004. Vol. 4. P. 263–269. doi: 10.1007/s11882-004-0069-2
4. Van Neerven R.J., Knol E.F., Eijmaes A., Wurtzen P.A. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy // *Int Arch Allergy Immunol*. 2006. Vol. 140. P. 119–129. doi: 10.1159/000094714
5. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Yancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat Rev Drug Discov*. 2016. Vol. 15. N 1. P. 35–50. doi: 10.1038/nrd4624
6. Lloyd C.M., Snelgrove R.J. Type 2 immunity: expanding our view // *Sci Immunol*. 2018. Vol. 3. N 25. P. eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604
7. Campana R., Mothes N., Rauter I., Vrtala S., Reininger R., Focke-Tejkl M., et al. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments // *J Allergy Clin Immunol*. 2008. Vol. 121. P. 528–530. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.014
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике аллергических заболеваний / под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М., 2014.
9. Kapur S., Watson W., Carr S. Atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018. Vol. 12. N Suppl 2. P. 52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6
10. Campana R., Moritz K., Marth K., Neubauer A., Huber H., Henning R., et al. Frequent occurrence of T-cell mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments // *J Allergy Clin Immunol*. 2016. Vol. 137. N 2. P. 601–609.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.042
11. Fuiano N., Diddi G., Delvecchio M., Incorvaia C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015. Vol. 25. N 1. P. 34–39.
12. Ring J., Kunz B., Bieber T., et al. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema (Abstr.) // *J Allergy Clin Immunol*. 1989. Vol. 82. P. 195.
13. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen, Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Fünfter Congress; 1895; Graz. Vienna: Braunmuller, 1896. p. 106. (In German)
14. Mitchell E.B., Crow J., Chapman M.D., Jouhal S.S., Pope F.M., Platts-Mills T.A. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis // *Lancet*. 1982. Vol. 1. N 8264. P. 127–130.
15. Reitamo S., Visa K., Kähönen K., Käyhkö K., Lauerma A.I., Stubb S., et al. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis // *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989. Vol. 144. P. 119–121.
16. Reitamo S., Visa K., Kähönen K., Käyhkö K., Stubb S., Salo O.P. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens // *Br J Dermatol*. 1986. Vol. 114. N 3. P. 303–309.
17. Adinoff A.D., Tellez P., Clark R.A. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity // *J Allergy Clin Immunol*. 1988. Vol. 81. N 4. P. 736–742.
18. Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K., Wollenberg A., Przybilla B., Wuthrich B., et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study // *Allergy*. 2004. Vol. 59. P. 1318–1325.
19. Darsow U., Vieluf D., Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study // *J Am Acad Dermatol*. 1999. Vol. 40. N 2. Pt. 1. P. 187–193. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70186-6
20. Darsow U., Wollenberg A., Simon D., Taieb A., Werfel T., Oranje A., et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010. Vol. 24. N 3. P. 317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
21. Walter A., Seegräber M., Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56. N 1. P. 19–31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y
22. Sager N., Feldmann A., Schilling C., Kreitsch P., Neumann C. House dust mite specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test // *J Allergy Clin Immunol*. 1992. Vol. 89. N 4. P. 801–810.
23. Langeveld-Wildschut E.G., Bruijnzeel P.L., Mudde G.C., Versluis C., Van Ieperen-Van Dijk A.G., Bihari I.C., et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 105. N 5. P. 1008–1016.
24. Fuiano N., Incorvaia C. The atopy patch test: is it time to re-define its significance? // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 106. N 4. P. 278–282. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.004
25. Werfel T., Heratizadeh A., Niebuhr M., Kapp A., Roesner L.M., Karch A. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pol-

- len exposure in an environmental challenge chamber // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136. N 1. P. 96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
26. Wistokat-Wülfing A., Schmidt P., Darsow U., Ring J., Kapp A., Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis // *Clin Exp Allergy*. 1999. Vol. 29. N 4. P. 513–521.
 27. Huss-Marp J., Eberlein-König B., Breuer K., Mair S., Ansel A., Darsow U. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and healthy individuals // *Clin Exp Allergy*. 2006. Vol. 36. N 3. P. 338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x
 28. Kerschenlohr K., Decard S., Darsow U., Ollert M., Wollenberg A. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in “intrinsic” atopic dermatitis patients // *J Allergy Clin Immunol*. 2003. Vol. 111. N 1. P. 195–197.
 29. Guler N., Kirerleri E., Tamay Z., Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite // *Pediatr Allergy Immunol*. 2006. Vol. 17. N 5. P. 346–350.
 30. Fuiano N., Incorvaia C., Prodam F., Procaccini D.A., Bona G. Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008. Vol. 101. N 2. P. 174–178. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60206-2
 31. Fuiano N., Fusilli S., Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy // *Eur J Pediatr*. 2010. Vol. 169. N 7. P. 819–824. doi: 10.1007/s00431-009-1118-6
 32. Zhao J., Li L.F. Atopy patch test to Dermatophagoides mix in a self-selected population in Beijing // *Dermatitis*. 2013. Vol. 24. N 2. P. 82–84. doi: 10.1097/DER.0b013e318284da20
 33. Haselden B.M., Kay A.B., Larché M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions // *J Exp Med*. 1999. Vol. 189. N 12. P. 1885–1894. doi: 10.1084/jem.189.12.1885
 34. Fuiano N., Incorvaia C. Utility of the atopy patch test in the diagnosis of allergic rhinitis // *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016. Vol. 28. N 86. P. 169–175.
- REFERENCES
1. Werfel T. The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen-specific IgE in the development of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1878–1891. doi: 10.1038/jid.2009.71
 2. Murphy DM, O’Byrne PM. Recent advances in pathophysiology of asthma. *Chest*. 2010;137:1417–1426. doi: 10.1378/chest.09-1895
 3. Novak N, Bieber T, Kraft S. Immunoglobulin E-bearing antigen-presenting cells in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2004;4:263–269. doi: 10.1007/s11882-004-0069-2
 4. Van Neerven RJ, Knol EF, Eijmaes A, Wurtzen PA. IgE-mediated allergen presentation and blocking antibodies: regulation of T-cell activation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:119–129. doi: 10.1159/000094714
 5. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
 6. Lloyd CM, Snelgrove RJ. Type 2 immunity: expanding our view. *Sci Immunol*. 2018;3(25):eaat1604. doi: 10.1126/sciimmunol.aat1604
 7. Campana R, Mothes N, Rauter I, Vrtala S, Reininger R, Focke-Tejkl M, et al. Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:528–530. doi: 10.1016/j.jaci.2007.09.014
 8. Khaïtov RM, Il’ina NI, editors. *Federal’nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike allergicheskikh zabolovanii*. Moscow; 2014. (In Russ).
 9. Kapur S, Watson W, Carr S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):52. doi: 10.1186/s13223-018-0281-6
 10. Campana R, Moritz K, Marth K, Neubauer A, Huber H, Henning R, et al. Frequent occurrence of T-cell mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2):601–609.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.042
 11. Fuiano N, Diddi G, Delvecchio M, Incorvaia C. Diagnostic performance of the atopy patch test with inhalant allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(1):34–39.
 12. Ring J, Kunz B, Bieber T, et al. The “atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema (Abstr.). *J Allergy Clin Immunol*. 1989;82:195.
 13. Jadassohn J. Zur Kenntnis der medikamentösen Dermatosen, Verhandlungen der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Fünfter Congress; 1895; Graz. Vienna: Braunmuller; 1896. p. 106.
 14. Mitchell EB, Crow J, Chapman MD, Jouhal SS, Pope FM, Platts-Mills TA. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet*. 1982;1(8264):127–130.
 15. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, Käyhkö K, Lauerma AI, Stubb S, et al. Patch test reactions to inhalant allergens in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989;144:119–121.
 16. Reitamo S, Visa K, Kähönen K, Käyhkö K, Stubb S, Salo OP. Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. *Br J Dermatol*. 1986;114(3):303–309.
 17. Adinoff AD, Tellez P, Clark RA. Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(4):736–742.
 18. Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy*. 2004;59:1318–1325.
 19. Darsow U, Vieluf D, Ring J. Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):187–193. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70186-6
 20. Darsow U, Wollenberg A, Simon D, Taïeb A, Werfel T, Oranje A, et al. ETFAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):317–328. doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03415.x
 21. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19–31. doi: 10.1007/s12016-018-8687-y
 22. Sager N, Feldmann A, Schilling C, Kreitsch P, Neumann C. House dust mite specific T-cells in the skin of subjects with atopic dermatitis: frequency and lymphokine profile in the allergen patch test. *J Allergy Clin Immunol*. 1992;89(4):801–810.
 23. Langeveld-Wildschut EG, Bruijnzeel PL, Mudde GC, Versluis C, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bihari IC, et al. Clinical and immunologic variables in skin of patients with atopic eczema and either positive or negative atopy patch test reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(5):1008–1016.
 24. Fuiano N, Incorvaia C. The atopy patch test: is it time to redefine its significance? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(4):278–282. doi: 10.1016/j.anai.2011.01.004
 25. Werfel T, Heratizadeh A, Niebuhr M, Kapp A, Roesner LM, Karch A. Exacerbation of atopic dermatitis on grass pollen exposure in an environmental challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(1):96–103.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.015
 26. Wistokat-Wülfing A, Schmidt P, Darsow U, Ring J, Kapp A, Werfel T. Atopy patch test reactions are associated with T-lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1999;29(4):513–521.
 27. Huss-Marp J, Eberlein-König B, Breuer K, Mair S, Ansel A, Darsow U. Influence of short-term exposure to airborne Der p 1 and volatile organic compounds on skin barrier function and dermal blood flow in patients with atopic eczema and

- healthy individuals. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(3):338–345. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02448.x
28. Kerscheloher K, Decard S, Darsow U, Ollert M, Wollenberg A. Clinical and immunologic reactivity to aeroallergens in “intrinsic” atopic dermatitis patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(1):195–197.
 29. Guler N, Kirerleri E, Tamay Z, Ones U. Atopy patch testing in children with asthma and rhinitis symptoms allergic to house dust mite. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):346–350.
 30. Fuiano N, Incorvaia C, Prodam F, Procaccini DA, Bona G. Relationship between the atopy patch test and clinical expression of the disease in children with atopic eczema/dermatitis syndrome and respiratory symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(2):174–178. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60206-2
 31. Fuiano N, Fusilli S, Incorvaia C. House dust mite-related allergic diseases: role of skin prick test, atopy patch test, and RAST in the diagnosis of different manifestations of allergy. *Eur J Pediatr*. 2010;169(7):819–824. doi: 10.1007/s00431-009-1118-6
 32. Zhao J, Li LF. Atopy patch test to *Dermatophagoides* mix in a self-selected population in Beijing. *Dermatitis*. 2013;24(2):82–84. doi: 10.1097/DER.0b013e318284da20
 33. Haselden BM, Kay AB, Larché M. Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T-cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med*. 1999;189(12):1885–1894. doi: 10.1084/jem.189.12.1885
 34. Fuiano N, Incorvaia C. Utility of the atopy patch test in the diagnosis of allergic rhinitis. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(86):169–175.

Информация об авторах / Information about the authors

Смольников Евгений Валентинович, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: qwertil2010@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Литовкина Алла Олеговна, аспирант отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: dr.litovkina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>

Кольхалова Ксения Игоревна, студентка, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

E-mail: kolychalovaaa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5566>

Елисютина Ольга Гурьевна, в.н.с. отделения аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Феденко Елена Сергеевна, зав. отделением аллергологии и иммунопатологии кожи, ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор.

Адрес: Российская Федерация, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Eugenii V. Smolnikov, Graduate student in the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: qwertil2010@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1302-4178>

Alla O. Litovkina, Graduate student in the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: dr.litovkina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5021-9276>

Ksenia I. Kolykhalova, Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Address: 8, b. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

E-mail: kolychalovaaa@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1389-5566>

Olga G. Elisyutina, Leading researcher of the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: el-olga@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4609-2591>

Elena S. Fedenko, Head of the Department of Skin Allergy and Immunopathology, NRC Institute of Immunology FMBA of Russia, MD, PhD, DSc, professor.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation.

E-mail: efedks@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>

Участие авторов

Сбор и обработка материала — К.И. Кольхалова, А.О. Литовкина. Написание текста — Е.В. Смольников. Редактирование — Е.С. Феденко, О.Г. Елисютина. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Публикация не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author contributions

K.I. Kolykhalova, A.O. Litovkina contributed to data collection, interpreted the results; E.V. Smolnikov drafted the manuscript. E.S. Fedenko, O.G. Elisyutina edited the draft of the manuscript. All authors made a significant contribution to the manuscript preparation, and approved it before the publication.

Funding information

The publication had no sponsorship.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to disclose in relation to this article.