

Д.Ш. Мачарадзе

О ПАТОГЕНЕЗЕ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ

Российский Университет дружбы народов, Москва, РФ

В обзоре представлены современные подходы к патогенезу пищевой аллергии, роли сенсibilизации и иммунопатологии, в частности активации продукции эффекторных цитокинов и клеток, участвующих в протективном (толерантность) и патогенетическом ответе на пищевые антигены.

Ключевые слова: пищевая аллергия, патогенез, сенсibilизация, иммунитет, толерантность.

Цит.: Д.Ш. Мачарадзе. О патогенезе пищевой аллергии. *Педиатрия*. 2016; 95 (6): 151–157.

D.S. Macharadze

ON PATHOGENESIS OF FOOD ALLERGY

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The article presents a modern approach to food allergy pathogenesis, role of sensitization and immunopathology, which leads to activation of effector cytokine and cells production, and are involved in protective (tolerance) and pathogenic response to food antigens.

Keywords: food allergy, pathogenesis, sensitization, immunity, tolerance.

Quote: D.S. Macharadze. On pathogenesis of food allergy. *Pediatrics*. 2016; 95 (6): 151–157.

С современных позиций пищевая аллергия (ПА) представляет собой результат иммунного ответа на пищевые белки [1–5]. Аллергические реакции на небелковые пищевые добавки являются редкостью [1]. Пищевые и другие белки попадают в организм путем проглатывания, вдыхания или проникновения через кожу.

Патофизиологические механизмы развития ПА включают главным образом гастроинтестинальную сенсibilизацию к пищевым аллергенам после их поступления в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Как правило, сенсibilизация к основным пищевым аллергенам развивается в течение первых лет жизни ребенка, тогда как к ингаляционным аллергенам – позже.

Высокую распространенность ПА в детском возрасте связывают с функциональной незрелостью иммунной системы и органов пищеварения [1–3]. В частности, в ЖКТ новорожденных продуцируется меньшее количество IgA, CD8 Т-клеток, а локальный гуморальный иммунитет компенсируется за счет секреторного IgA грудного молока [3]. Прием пищи приводит к

повышению продукции местного IgA, который в самом ЖКТ образуется в основном в виде димера (секреторная форма IgA) и способен связывать белки с образованием комплексов, что приводит к снижению всасывания пищевых антигенов. Чрезвычайно важное значение мукозального иммунитета подтверждает тот факт, что у детей с дефицитом IgA намного чаще встречается ПА [3]. Кроме того, в желудке ребенка по сравнению с взрослыми вырабатывается меньше желудочного сока и соляной кислоты, ниже активность пищеварительных ферментов и продукция слизи, липопротеиды которой отличаются по химическому составу и физическим свойствам [2–5]. При гастроинтестинальной сенсibilизации ПА формируется в младенческом возрасте, имеет выраженные начальные реакции, однако в большинстве случаев они исчезают по мере взросления (характерно для таких продуктов, как коровье молоко, яйца, соя, пшеница и др.) [1–3].

Другой путь сенсibilизации при ПА – через перекрестную реактивность с ингаляционными аллергенами, что объясняет, в частности, раз-

Контактная информация:

Мачарадзе Дали Шотаевна – д.м.н., проф. каф. аллергологии и клинической иммунологии РУДН
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10
Тел.: (495) 433-27-94, **E-mail:** dalim_a@mail.ru
Статья поступила 23.10.15, принята к печати 8.09.16.

Contact Information:

Macharadze Dali Shotaevna – MD., prof. of Allergology and Clinical Immunology Department, People's Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow, Miklukho Maklaya str., 10
Тel.: (495) 433-27-94, **E-mail:** dalim_a@mail.ru
Received on Oct. 23, 2016, submitted for publication on Sep. 8, 2016.

витие синдрома «пыльца–пища». В таких случаях изначально источником сенсибилизации является вдыхание пыльцевых аллергенов, а не попадание гомологичных белков фруктов или овощей через рот. Действительно, у пациентов с аллергией на пыльцу березы может развиться немедленная реакция на фрукты и овощи в дополнение к сезонному аллергическому риноконъюнктивиту. Хотя синдром «береза–фрукты–овощи» чаще всего характеризуется местными орофарингеальными симптомами, у некоторых пациентов могут возникнуть более тяжелые IgE-опосредованные реакции (крапивница, БА или анафилаксия). Такие реакции формируются у детей старшего возраста и взрослых и в основном не исчезают с течением времени [1–3].

Кожа – еще один потенциальный путь сенсибилизации (эпикутанная сенсибилизация). Гипотеза двойного воздействия аллергена: пероральный прием пищевых протеинов, как правило, формирует оральную толерантность, в то время как для эпикутанной экспозиции пищевых белков характерна тенденция вызывать аллергическую сенсибилизацию, – является одним из самых значительных научных достижений в области изучения патогенеза ПА за последнее десятилетие [5–7]. Изменению данной парадигмы способствовали результаты недавних эпидемиологических исследований, в которых четко было показано, что исключение приема конкретных пищевых белков во время беременности или лактации, а также в первый год жизни детей, не предотвращает раннюю сенсибилизацию [8–10]. Действительно, до недавнего времени ученые считали, что незрелость иммунной системы в сочетании с кишечным барьером является фактором риска для развития аллергической реакции на пищевые аллергены, если они введены в рацион слишком рано. Однако парадоксальный рост распространенности ПА во всем мире при соблюдении таких рекомендаций однозначно указывал на неэффективность такого подхода к профилактике и терапии заболевания [8]. Рандомизированные клинические исследования последних лет диаметрально изменили научную точку зрения. Было установлено, что введение антигенов молока, яиц, арахиса и разнообразной пищи в первый год жизни сопровождалось достоверным уменьшением в последующем у детей распространенности аллергических заболеваний (возможно, через индукцию оральной толерантности) [8–10].

О важной роли, которую играет кожа в развитии и поддержании пищевой сенсибилизации, свидетельствует интересный феномен, описанный японскими учеными: использование мыла, содержащего гидролизованый протеин пшеницы, приводило к повышению риска сенсибилизации к пшенице [11].

Уже давно известно, что при АтД нарушение барьерной функции кожи является одним из ключевых патофизиологических механиз-

мов, который способствует увеличению абсорбции белковых антигенов с поверхности кожи [12]. Как показали исследования К. Matsumoto и Н. Saito, подобный процесс может возникнуть еще на ранней стадии заболевания, когда у ребенка наблюдается только эритема кожи и не имеет место выработка IgE [6]. Данные морфологии дендритных клеток при отсутствии мутации гена филлагрина, а также нескольких когортных исследований позволили ученым сделать заключение о том, что АтД является реальным фактором риска сенсибилизации к пищевым антигенам и развития в дальнейшем ПА [6, 7, 12].

По всей вероятности, экзематозная сенсибилизация (эпикутанная, через кожу) – новый путь сенсибилизации, который возникает у больных на ранней стадии АтД [7]. Индукция Th2-типа иммунного ответа при эпикутанной сенсибилизации включает два этапа: 1) захват белковых антигенов с поверхности кожи с помощью профессиональных антиген-презентирующих (дендритных) клеток и 2) активацию дендритных и наивных Т-клеток с последующей индукцией Th2-фенотипа воспаления (табл. 1) [6]. В то же время эпикутанная экспозиция известна сегодня как новый метод специфической иммунотерапии, который предлагают в лечении ПА [1].

С другой стороны, одним из наиболее важных факторов риска развития ПА на арахис ученые рассматривают мутацию гена филлагрина [5].

Традиционно развитие ПА также связывают с Th2-типом иммунного ответа. Различные Т-клетки участвуют в патогенезе ПА и индукции толерантности. Они найдены в собственной пластинке и самой слизистой оболочке кишечника, пейеровых бляшках, а их эффекторная функция зависит от профиля цитокинов. Кишечные $\gamma\delta$ Т-клетки составляют большинство кишечных эпителиальных лимфоцитов по сравнению с $\alpha\beta$ Т-клетками, которые в избытке содержатся в слизистой оболочке кишечника. Индукция аллергии на модели мышей при их сенсибилизации арахисом приводила к значительному снижению доли $\gamma\delta$ Т-клеток в кишечной ткани и пейеровых бляшках и увеличению уровня специфических IgE (sIgE) и большей дегрануляции тучных клеток [13, 14]. Параллельно имело место снижение количества CD103+ дендритных клеток.

В последнее время признано, что именно нарушения регуляторных механизмов могут играть решающую роль в Th2-дисбалансе [9]. Как и при любой другой аллергической реакции, развитие Th2-типа иммунного ответа на специфические гликопротеины пищи включает две разные фазы: начальную сенсибилизацию и эффекторный этап (см. рисунок) [13].

Начальная сенсибилизация

Первой пища контактирует со слизистой оболочкой ЖКТ, который содержит больше всего лимфоидных клеток (около 80% иммуноглобулин-продуцирующих клеток организма

Факторы, предположительно способствующие формированию сенсibilизации при АтД [6]

Факторы	Рецепторы
Нарушение функции гена филлагрина	
Зуд кожи	
Протеазы антигенов	PAR2
Увеличение pH кожи	
Эозинофил-производный нейротоксин	?
IL33	IL1RL1/IL1RAcP
Гистамин	H1R
Нуклеиновые кислоты дефенсинов или гистонов	?
IL1 α	IL1R1/IL1RAcP*
Кофермент А	?
Мочевая кислота	?
Стафилококковые суперантигены	Комплекс TCR/HLA
Лизофосфатидилхолин	TLR2*
TSLP	TSLPR*

*H1R – гистаминовый рецептор 1-го типа; IL1R1 – интерлейкин 1 рецептора 1; IL1RAcP – аксессуарный протеин интерлейкин 1 рецептора; PAR2 – протеаза-активированный рецептор 2; TCR-T-клеточный рецептор; TLR2 – Толл-подобный рецептор 2; TSLP – лимфоцитин стромы тимуса; TSLPR – рецептор лимфоцитина стромы тимуса.

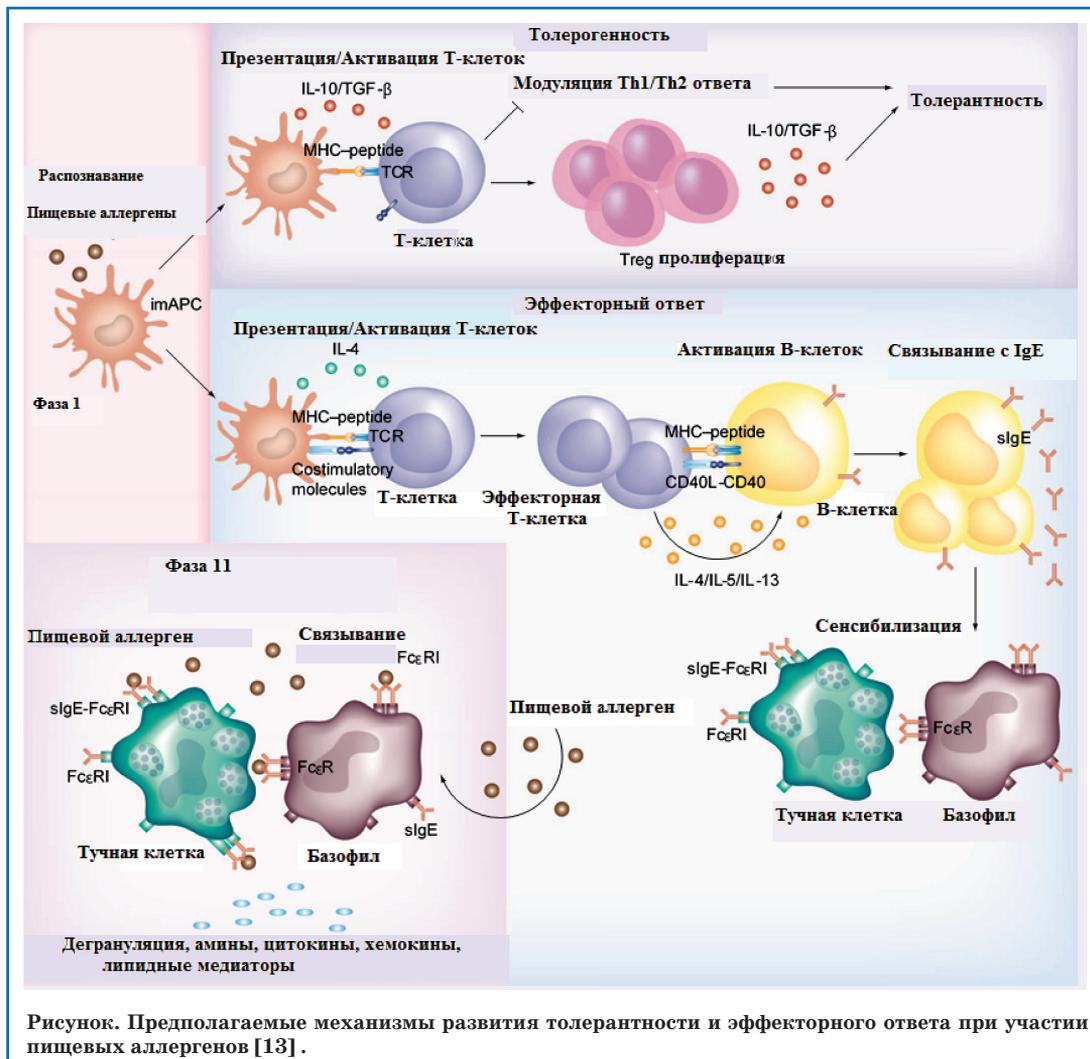


Рисунок. Предполагаемые механизмы развития толерантности и эффекторного ответа при участии пищевых аллергенов [13].

находятся в слизистой оболочке кишечника) [14]. После проглатывания интактные белки и эпитопы аллергенов презентуются специализированными клетками, которых в просвете кишечника три типа: кишечные эпителиальные

клетки, дендритные клетки и клетки Microfold (М-клетки) (см. рисунок) [13]. В собственной пластинке слизистой оболочке кишечника обнаруживают также плазмацитоидные дендритные клетки, которые известны своей способностью

продуцировать высокие уровни интерферонов I типа и активировать Foxp3+ и IL10 [13, 14]. Затем частично расщепленные пищевые аллергены дендритные клетки презентуют МНС II молекулам наивных Т-клеток, мигрируя в мезентериальные лимфатические узлы. Наивные Т-клетки и М-клетки локализованы в основном в пейеровых бляшках и брыжеечных лимфатических узлах. Кроме того, пейеровы бляшки состоят из В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Секреторный IgA связывает и нейтрализует те пищевые белки, которые сохранили свои иммуногенные эпитопы после пищеварения. В случае развития состояния толерантности отсутствие костимуляторных молекул, экспрессирующихся на антиген-презентирующих клетках, и продукция IL10 и TGFβ приводят к увеличению специфических Т-регуляторных (Treg) клеток и снижению Th2-клеток. Treg-клетки тормозят эффекторные ответы, возможно, путем продукции противовоспалительных цитокинов типа IL10 и/или TGFβ [13, 14]. Регуляторную функцию IL10 связывают с его способностью индуцировать дифференцировку IL10-секретирующих Treg, чтобы блокировать продукцию воспалительных цитокинов Т-клетками и подавить антиген-презентирующие функции путем торможения экспрессии МНСII и костимуляторных молекул [13]. В то же время TGFβ является цитокином с двойной функцией: ингибирует пролиферацию и эффекторную функции Т-клеток, влияет на активацию макрофагов, стимулирует переключение на IgA в слизистых тканях и способствует дифференциации CD4+CD25+ Tregs [2, 3, 13]. Было показано, что и другие клетки (В-клетки, CD8 Т-клетки или НК-клетки) также играют важную роль в толерогенном ответе. Дендритные клетки через Toll-подобные рецепторы (TLR) и С-тип рецепторов лектинов регулируют врожденные иммунные реакции и могут влиять на адаптивный ответ, индуцируя дифференцировку Treg-клеток. В то же время дендритные клетки экспрессируют костимуляторные молекулы и цитокины Th2-клеток, вызывая переключение на IgE изотип в В-клетках и Th2-дифференцировку в Т-клетках. В итоге sIgE связываются с высокоаффинными рецепторами (FcεR I типа) на поверхности базофилов и тучных клеток для более быстрого реагирования в последующем. Оральная толерантность не развивается в мышинных моделях, если у них отсутствуют Treg-клетки, для которых Foxp3+ является ключевым маркером. Миграция Foxp3+ Treg-клеток из брыжеечных лимфатических узлов в lamina propria слизистой оболочки кишечника происходит через сигналы «хоминга» кишечника, или в присутствии TGFβ и ретиноевой кислоты, продуцируемой из пищевого витамина А, и т.п. [2, 3, 13–20]. Кроме пищевых факторов (витамин А), на тормозящую функцию Treg-клеток влияют микробы (*Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, полисахариды) [17–19]. Другие важные факторы, свя-

занные с индукцией оральной толерантности, – доза антигена; его форма (растворимый или нет), а также многие другие характеристики (микробиоценоз кишечника, генетические факторы, возраст, подавление желудочной кислоты) и др.

Следует заметить, что уровни общего IgA и IgG, а не локально продуцируемый IgA кишечника способны оказывать превентивное действие при IgE-опосредованной пищевой анафилаксии [13]. Пищевой антиген должен попасть в общую циркуляцию, чтобы вызвать аллергическую реакцию — только активации тучных клеток слизистой оболочки самого кишечника, видимо, не достаточно, чтобы спровоцировать системные аллергические реакции [14]. Если в процессе переваривания пищи по каким-либо причинам (вероятно, играют роль экологические и генетические факторы) толерантность не развивается, плазматические дендритные клетки начинают вырабатывать sIgE к пищевым антигенам, что приводит к пищевой сенсibilизации. Разумеется, обнаружение только сенсibilизации к пищевым аллергенам не является достаточным для формирования самой ПА (и установления диагноза болезни тоже).

Эффекторная фаза наступает, когда организм вновь подвергается воздействию специфических пищевых антигенов и sIgE-антитела связываются с высокоаффинными рецепторами IgE (FcεRI) на базофилах и тучных клетках. Индукция Th2-клеток с последующей активацией В-лимфоцита и трансформацией его в плазматическую клетку приводит к продукции не блокирующих IgG-антител, а sIgE (см. рисунок). Это активирует клетки и вызывает их дегрануляцию с высвобождением различных молекул, включая вазоактивные амины (гистамин), липидные медиаторы типа простагландинов, лейкотриенов (LtC₄, LtE₄ и LtD₄) или тромбоцит-активирующего фактора. Кроме того, имеет место индукция хемокинов и цитокинов, ответственных в привлечении других эффекторных клеток (эозинофилов или Th2-клеток), что приводит к воспалению и повреждению тканей [13–20].

Таким образом, иммунологический барьер ЖКТ направлен на снижение антигенности пищевого продукта (который сохранил свои иммуногенные эпитопы после пищеварения) и развитие оральной иммунологической толерантности путем удаления или инактивации антигенспецифических лимфоцитов и активации Treg-клеток в дополнении к снижению уровня антигенспецифических IgE-антител [13–19].

Снижение порога сенсibilизации в раннем детстве может развиваться в результате адаптивных механизмов иммунной системы слизистой оболочки кишечника, возможно, и через изменение ее микробной колонизации.

Данные о роли микробиоты в развитии ПА весьма противоречивы. Слизистая оболочка кишечника человека заселена огромным количеством микроорганизмов, состоящих из бак-

терий, вирусов, грибов, простейших и другой микрофлоры (их гены известны как микробиом). Кишечник человека, например, колонизируют около 100 триллионов бактерий, в т.ч. не менее 1000 различных видов [14]. Микрофлора кишечника, очевидно, имеет симбиотические отношения с организмом хозяина, в то время как микробиота способствует усвоению сложных углеводов и белков, установлению баланса между иммунными и метаболическими функциями и обеспечивает защиту от условно-патогенных микроорганизмов [14–20]. Кроме того, кишечные бактерии, требуемые для некоторых биохимических процессов (вторичное модифицирование желчных кислот, продукция витамина К и других витаминов), влияют на состав микрофлоры кишечника. Несмотря на то что иммунная система кишечника – наиболее распространенное место первичной сенсибилизации аллергенами при формировании ПА (IgE- и не-IgE-опосредованной) – площадь поверхности эпителия кишечника представляет собой огромный ландшафт (>300 м²), включая ворсинки, крипты и складки), роль микробиоты в формировании пищевой толерантности еще предстоит изучить фундаментально (Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy, CUPPA: A World Allergy Organization Position Paper, 2012).

Не-IgE-опосредованная ПА

Есть три основных нозологических формы не-IgE-опосредованной ПА: синдром энтероколита, индуцированный пищевыми протеинами; синдром проктоколита, индуцированный пищевыми протеинами, и энтеропатия, индуцированная пищевыми протеинами [1]. Иммунные механизмы, лежащие в основе этих заболеваний, не до конца ясны.

Полагают, что в патофизиологии синдрома энтероколита, индуцированного пищевыми протеинами, ключевую роль играет стимуляция Т-клеток слизистой оболочки кишечника, а также TNF α и относительное отсутствие экспрессии TNF β [21]. В результате воспаления повышается проницаемость слизистой оболочки, что приводит к быстрому перераспределению жидкости, что и объясняет клинические симптомы (рвота, гипотензия, летаргия, реж – диарея). При этом у больных не обнаруживают sIgE по данным кожных проб или определения уровня sIgE.

Эозинофильный эзофагит – это антигеносредованное воспалительное заболевание с определенными клиническими гастроинтестинальными симптомами и патоморфологическими признаками интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации в пищеводе [22–24]. Длительное воспаление может привести к ремоделированию и отложению коллагена в собственной пластинке пищевода. Гистопатологически пищевод у пациентов с эозинофильным эзофагитом наглядно иллюстрирует фенотип, схожий с другими вос-

палительными аллергическими заболеваниями: эозинофилы, тучные клетки, Т-лимфоциты и базофилы обнаруживают в эпителии в повышенном количестве наряду с субэпителиальным ремоделированием ткани [23–25]. Тучные клетки способствуют воспалению тканей, продуцируя цитокины, активирующие эозинофилы. Хроническое воспаление приводит к утолщению слизистой оболочки, подслизистой и мышечной оболочек собственной пластинки, индуцируя в последующем развитие фиброза, накопление коллагена и продуктов дегрануляции эозинофилов [23, 25]. В пищеводе больных эозинофильным эзофагитом обнаружен повышенный уровень Th2-типа цитокинов (IL5 и IL13), источником которых, возможно, являются недавно описанная так называемая группа 2 врожденных лимфоидных клеток (group 2 innate lymphoid cells – ILC2s) [24].

Несмотря на высокую частоту IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым аллергенам у больных эозинофильным эзофагитом, у них редко развивается пищевая анафилаксия. Иммунологические механизмы Th2-клеточного ответа, ответственные за развитие анафилаксии у пациентов с гастроинтестинальными эозинофильными заболеваниями и истинной ПА, по всей вероятности, разные.

Точные механизмы развития связанной с пищевой сенсибилизацией анафилаксии, индуцированной физической нагрузкой, также не установлены [11, 20]. Возможно, торможение секреции желудочной кислоты через активацию симпатической иннервации и снижение кровотока в верхней брыжеечной артерии, в конечном итоге приводит к снижению переваривания лабильных аллергенов и дегрануляции тучных клеток [1, 11]. Кроме того, физические упражнения увеличивают проницаемость слизистой оболочки кишечника, через которую легче проникают пищевые аллергены [11]. Считают, что нестероидные противовоспалительные препараты и алкоголь также увеличивают проницаемость кишечника, объясняя, почему эти факторы могут усугубить пищевую связанную анафилаксию, индуцированную физической нагрузкой [11, 20].

Генетические механизмы формирования ПА окончательно не установлены и таких данных в литературе очень мало.

Не-IgE-клеточно-опосредованная ПА

Эти типы реакций влияют на ЖКТ и кожу и включают также целиакию и герпетиформный дерматит. Целиакия характеризуется IgA-опосредованной чувствительностью к глютену (белок содержится в пшенице, ячмене, ржи и некоторых других зерновых), что сопровождается хроническим воспалением и повреждением ворсинок тонкого кишечника. Герпетиформный дерматит – хроническое заболевание кожи, которое может быть ассоциировано с целиакией или протекать без него [1, 11].

Основные компоненты пищевых продуктов и их возможные патогенетические механизмы действия

Химический компонент продукта	Источники пищи	Возможные патогенетические механизмы
Салицилаты	Кофе, чай, зеленые яблоки, бананы, лимон, нектарин, сливы, виноград, грейпфрут, помидоры, морковь, огурцы, горошек, зелень и специи	Стимулируют продукцию лейкотриенов тучными клетками, что, в свою очередь, может привести к провоспалительной реакции и спазму гладкой мускулатуры
Амины (например, гистамин)	Вино, пиво, зрелый сыр, соленые и обработанные мясные продукты, рыбные консервы	Низкий уровень аминоксидазы у некоторых лиц приводит к снижению деактивации пищевого гистамина и повышению его уровня, что может увеличить спазм гладкой мускулатуры
Глутаматы	Помидоры, сыр, бульонные кубики, дрожжи	Точные механизмы не известны, но исключение диетических добавок при синдроме раздражения кишечника улучшает симптоматику болезни у 84% больных
Кофеин	Кофе, чай, шоколад, кола, кофейные напитки	Стимулирует активность ЦНС и повышает секрецию желудочного сока и моторику толстого кишечника, возможно, с помощью гормонов ЖКТ (например, холецистокинина, экзорфина, гастрин или мотилина)

При АД связь с ПА продемонстрирована не у всех больных.

Таким образом, нарушения (неспособность) в процессах индукции оральной толерантности приводит к развитию ПА, которая может быть IgE- и не-IgE-опосредованной. Изменения в иммунном ответе Т-клеток (либо индукция Treg-клеток, анергия или удаление эффекторных клеток Th2-типа) требуют дальнейших исследований. Это очень важно для разработок наиболее оптимальных методов лечения ПА, в т.ч. специфической иммунотерапии. К сожалению, естественная толерантность редко развивается при ПА на арахис, орехи, рыбу или моллюски.

Исследователям предстоит выяснить: клинически развившаяся толерантность – это результат прежде всего индукции Treg-клеточной реакции, или же торможения процессов аллергической сенсibilизации?

Псевдоаллергические реакции часто наблюдаются при патологии ЖКТ. В связи с нарушением всасывания пищевых протеинов в слизистой оболочке кишечника и широкой доступностью тучных клеток для экзогенных гистаминоли-

бераторов (шоколад, рыба, пищевые добавки и др.), которые при дегрануляции высвобождают воспалительные медиаторы аллергии, могут возникать реакции, клинически очень схожие с ПА. Однако при этом результаты кожных проб и уровни sIgE отрицательны. Предположительно, псевдоаллергические реакции развиваются из-за снижения активности гистаминазы, расщепляющего гистамин.

В табл. 2 приведен перечень пищевых продуктов, являющихся источниками различных химических компонентов (амины, салицилаты и др.), которые способны влиять, в т.ч. на ЖКТ [23].

По данным экспертов, аннатто – краситель, используемый для придания желтого цвета некоторым продуктам (например, сырам), действительно может вызвать IgE-опосредованную аллергическую реакцию [1]. Такой 100% натуральный сахарозаменитель, как эритритол, недавно был идентифицирован в качестве вещества, способного вызвать даже анафилаксию [24].

Конфликт интересов: автор сообщила об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Boyce J, Assa'ad A, Burks 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 (Suppl. 6): S1–S58.
2. Deplancke B, Gaskins H. Microbial modulation of defense: goblet cells and the intestinal mucus layer. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 1131–1141.
3. Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 123: 554–563.
4. Bottcher M, Jenmalm M, Bjorksten B. Cytokine, chemokine and secretory IgA levels in human milk in relation to atopic disease and IgA production in infants. *Pediatr. J. Immunol.* 2003; 14: 35–41.
5. Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121: 1331–1336.
6. Matsumoto K, Saito H. Eczematous sensitization, a novel pathway for allergic sensitization, can occur in an early stage of eczema. *Ibid.* 2014; 134: 865–866.
7. Kumar R, Caruso D, Arguelles L, et al. Early life eczema, food introduction, and risk of food allergy in children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23: 175–182.
8. Spergel J. Delay Food Introduction to Prevent Food Allergy? It Doesn't Work. *Medscape.* May 18, 2015.
9. Fleischer D, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 136: 258–261.
10. Du Toit G, Roberts G, Sayre P, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 803–813.
11. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, et al. Japanese guideline for food allergy. *Allergol. Int.* 2011; 60: 221–236.
12. Flohr C, Perkin M, Logan K, et al. Atopic dermatitis and disease severity are the main risk factors for food sensitization in exclusively breastfed infants. *J. Invest. Dermatol.* 2014; 134: 345–350.
13. Gómez E, Mayorga C, Gómez F, et al. Food allergy: