СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ АТОПІЧНОГО МАРШУ

А. І. Курченко, Д. В. Плахотна, І. М. Красько, І. Я. Карпів, В. В. Царик, Н. С. Удовенко, Н. О. Гуменюк

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Розвиток atopічного дерматиту (АД) у дитячому віці та подальші харчова алергія, алергічний риніт та/або астма відповідають сучасній концепції atopічного маршу. Останні дослідження підтримують ідею причинно-наслідкового зв'язку між АД та atopічними розладами, що виникли пізніше. Ці дослідження говорять про те, що дисфункція шкірного бар'єру служить місцем для алергічної сенсibiliзації до антигенів. Вважається, що на розвиток atopічного маршу впливає багато факторів, як генетичних (напр., мутації філагрину, поліморфізм в генах що кодують TSLP, IL-33 та рецептори до них), так і факторів навколишнього середовища (напр., токсини, політанти, антигени тваринного та мікробного походження). Це індукує системний Th2 імунітет, що створює у пацієнтів схильність до харчової алергії, алергічного риніту та сприяє гіперреактивності дихальних шляхів. Зважаючи на те, що АД часто починається у ранньому дитинстві і є хронічним станом, а решта захворювань розвиваються в старшому віці, можна зробити висновок, що існує оптимальне часове вікно, для пошуку біологічних маркерів, що свідчитимуть про розвиток atopічного маршу в майбутньому. Це також дає можливість для пошуку шляхів терапевтичної зупинки прогресії atopії, наприклад, зупинивши розвиток АД (використання емолієнтів), чи опередивши можливий atopічний марш через блокування цитокінів (напр., TSLP, IL-33), або через використання специфічної імунотерапії (випробуваної поки тільки з алергенами кліщів домашнього пилу), або інші можливі шляхи. У цьому огляді ми висвітлюємо останні дослідження, де описані фактори, що сприяють розвитку atopічних розладів, та нові уявлення про розуміння патогенезу atopічного маршу.

Ключові слова: atopічний дерматит, atopічний марш, atopічні захворювання, шкірний бар'єр, алергічна сенсibiliзація, антиген, філагрин.

А. І. Курченко
доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна
Волошська 47, Київ, Україна, 04080,
E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com
Астма та Алергія, 2020, № 4, С. 53–62.

ВСТУП

Атопічні захворювання, включаючи atopічний дерматит, алергічний риніт та астму, почастишали в останні десятиліття і зараз вражають приблизно 20 % населення. Введений американськими алергологами А. Ф. Кока та Р. А. Кук в 1923 р. термін «атопія» визначає як особисту або сімейну схильність до вироблення IgE антитіл та сенсibiliзацію у відповідь на тригери навколишнього середовища.

За сучасною концепцією atopічний марш розглядається як прогресування алергічних станів, які характеризуються алергічною реакцією Th2 типу, яка може включати генерацію специфічних IgE, активацію гранулоцитів та інші вроджені реакції імунної системи. На розвиток цих захворювань впливають як генетичні, так і фактори навколишнього середовища [25]. Важливо, що наявність одного алергічного стану збільшує ризик розвитку інших, що є адитивною особливістю atopічного маршу.

Класично atopічний марш починається з atopічного дерматиту (АД) і прогресує до опосередкованої IgE харчової алергії (ХА), чи/та астми, алергічного риніту (АР) [17]. Варто зазначити, що кожен з цих станів має складну патофізіологію, що включає множинні реакції імунної системи. Наприклад, АД колись вважався маніфестацією atopії, але тепер вважається, що він є результатом поєднання первинного дефекту шкіри та генетичної чи екологічної схильності до розвитку запалення 2 типу. Хоча запалення не 2 типу, ймовірно, теж має відношення до патофізіології АД, для цієї статті ми зупинимось на ролі запалення саме 2 типу, оскільки воно є центральним принципом atopічного маршу. Пошкоджена шкіра при АД є входними воротами для алергенів, що запускають системну Th-2 запальну реакцію.

Патогенез розвитку atopічного маршу

Вважається, АД є одним з найбільш поширених педіатричних захворювань, на яке страждає від 10 % до 21 % дітей у світі. АД найчастіше діагностується в перші шість місяців життя — до розвитку ХА, АР та астми. АД ймовірно є наслідком порушення шкір-

ного бар'єру, через дефект епітеліальних клітин у людей з вродженими або набутими схильностями до запалення 2 типу. До генетично обумовлених схильностей належать: дефект у епідермальному бар'єрному білку філагрину (ФЛГ) (який доведено пов'язаний як з АД, так і з алергічною черезшкірною сенсibiлізацією; мутації втрати функції в SPINK5 (ген, що кодує сироватковий протеїн (Kazaltype 5), і CDSN (ген, що кодує корнеодесмозин) [13].

Зовнішніми причинами можуть стати подряпини, подразнення, бактерії, віруси, білкові алергени тощо. Реакції, що настають за порушенням шкірного бар'єру та передують запаленню Th2 та синтезу IgE, включають різні цитокіни (IL-25, IL-33, IL-4, IL-13, IL-5 тощо) і різні типи клітин (базофіли, еозинофіли, дендритні клітини, мастоцити та інші).

Як описано вище, вважається, що дія алергенів через запалену шкіру є основним шляхом їх впливу на організм людини в концепції atopічного маршу. Ця гіпотеза підкріплена даними на тваринних моделях, які вказують на те, що транскутанний вплив алергену сприяє розвитку специфічної Т- та В-клітинної відповіді та подальшому розвитку алергічного захворювання. Шкірна бар'єрна функція порушена при АД внаслідок множинних відхилень, що відповідають за бар'єрний дефект, (включаючи зменшення ліпідів (церамід та сфінгозин) та аномальну кератинізацію через дисфункцію ФЛГ, що є критичним компонентом утворення укрупненої оболонки, а також є шляхом взаємодії з алергенами та іншими речовинами навколишнього середовища, такими як токсини, подразники, забруднювачі, і

зараз вважаються основним механізмом розвитку АД [21].

Після потрапляння алергену в шкіру він має можливість взаємодіяти з імунною системою. Шкіра умовно поділена на 2 імунні відділи: епідерміс, який містить, переважно, клітини Ларгерганса і CD8+ цитотоксичні Т-лімфоцити і дерму, яка містить дендритні клітини, макрофаги, мастоцити, вроджені і набуті підвиди лімфоцитів. Кератиноцити шкіри здатні виробляти унікальний профіль цитокінів, включаючи IL-13, TSLP (*thymic stromal lymphoprotein*), IL-33, IL-25 та хемокини, які сприяють Th2-запальній реакції. TSLP сприяє активації дендритних клітин, які мігрують в лімфатичні вузли і активують наївні Т-клітини і В-клітини, що є вирішальним в розвитку Th2-імунної відповіді [23]. Ці ж цитокіни, приваблюють і активують вроджені типи клітин, включаючи вроджені лімфоїдні клітини та базофіли, які продукують цитокіни (IL-4), що сприяють активації дендритних клітин. Активовані дендритні клітини обробляють алерген, презентуючи пептиди на MHC-2 типу і циркулюють до дренажних лімфатичних вузлів, де вони можуть взаємодіяти з наївними Т- і В-клітинами, щоб сприяти розвитку алерген-специфічних Т- і В-клітинних реакцій. Алергеноспецифічні Т-хелпери типу 2 повертаються до шкіри за допомогою експресії рецептора С-С хемокіну типу 4 (CCR4), шкірного лімфоцитарного антигену (CLA) та інших молекул. В-клітини диференціюються у плазматичні клітини та виробляють специфічний до алергену IgE [5]. Вказані механізми розвитку atopічного маршу наведені на рис. 1.

Рис. 1. Патогенез розвитку atopічного маршу [5].

Запалення, що спостерігається при АД, асоційоване з підвищеним виробленням IL-4, IL-25, IL-33, TSLP, які стимулюють вироблення IL-5 та IL-13 Т-хелперами типу 2, що відповідно стимулює В-клітини до диференціації у плазматичні та вироблення ними специфічного до алергену імуноглобуліну Е. При цьому Т-хелпери типу 2 циркулюють в крові та мають системний вплив [23].

На мишах встановлено, що епікутанна сенсibiliзація може викликати алерген-специфічні IgE реакції (алергічне запалення легень, стравоходу, шлунково-кишкового тракту та анафілаксію) [5]. Домінує уявлення про те, що людей, у яких розвивається atopічний марш, превалює системна Th-2 імунна відповідь.

Філагрин і шкірний бар'єр

Багато ключових структурних білків у зовнішньому шарі епідермісу кодується в локусі хромосоми 1q21, що називається комплексом епідермальної диференціації (EDC). Гени в цьому локусі ФЛГ (основний член EDC) та інші білки, такі як лорикрин, інволюкрин, малі багаті проліном білки, білки пізньої оболонки та білки, що зв'язують кальцій S100. Мутації ФЛГ в даний час вважаються основним фактором ризику розвитку АД, особливо у пацієнтів, у яких почалося виникнення АД у віці двох років або раніше [43]. Це також експериментально доведено у дослідженні на мишах із мутацією ФЛГ, аналогічній до такої у людей [8].

Відомо, що функція шкірного бар'єру залежить від ФЛГ. Внутрішня частина кератиноцитів складається в основному з кератинових ниток, агрегованих ФЛГ, який є одним з компонентів, що забезпечують зв'язок з зовнішньоклітинним ліпідним шаром. Продукти розпаду ФЛГ порушують здатність шкіри до утримання води та рН (нормальна рН шкіри від 4,5 до 5,5). Клінічно доведено, що збільшення трансепідермальної втрати води корелює зі збільшенням тяжкості АД [24]. Недостатня зволоженість шкіри може також стимулювати вироблення прозапальних медіаторів. Підвищення показників рН призводить до підвищення активності серинових протеаз, які можуть активувати деякі цитокіни і викликати запальні реакції. До екзогенних причин підвищення рН відносяться метаболіти мікробної флори шкіри та активність потових залоз. Зміна рН з нейтрального на лужне значення сприяє розвитку на шкірних покриттях різних збудників хвороб, найчастіше золотистого стафілокока та *Candida albicans*. Всі ці зміни призводять до зменшення агрегованості ФЛГ, що дозволяє проникнути в шкіру алергенам та іншим патогенам [24].

Th2-цитокіни, такі як IL-4, IL-13, IL-25, а також цитокіни інших підтипів Т-клітин, можуть пригнічувати експресію ФЛГ у кератиноцитах, що погіршує дефект шкірного бар'єру за допомогою позитивного зворотного зв'язку [21]. Це вказує на те, що дефект ФЛГ може бути і генетично обумовленим, і набутиим. Знижена кількість лорікрину та інво-

люкрину, була виявлена у пацієнтів з АД, а їх експресія теж була регульована цитокінами Th2 [46].

Мутації ФЛГ, його дефіцит також пов'язані з різними шкірними захворюваннями: іхтіоз вульгарний, герпетична екзема, АД, рецидивуюча інфекція золотистим стафілококом, алергія на нікель, алергічний контактний дерматит у поєднанні з АД, екземою тощо [12].

IL-33

Як згадувалося раніше, АД при atopічному марші передують астмі та ХА, що вказує на те, що епікутанна сенсibiliзація до алергенів може бути важливою при індукції алергічних реакцій на інших бар'єрних поверхнях. TSLP та IL-33 — це ті два цитокіни, які можуть спричинити реакції типу 2 у шкірі; обидва є потенційними мішенями в лікуванні алергічних захворювань. В ряді досліджень було перевірено функціональну роль IL-33 та взаємодію між IL-33 та TSLP у мишачих моделях atopічного маршу та шлунково-кишкової алергії. У висновку, алергія, спричинена IL-33, виникала незалежно від TSLP. На відміну від цього, миші, у яких відсутня сигналізація IL-33, були захищені від появи алергічної діареї при захворюванні, спричиненому TSLP. Епітеліальний похідний IL-33 мав важливе значення в цій моделі, оскільки специфічна втрата експресії IL-33 в епітелії знижувала шкірне запалення та подальше прогресування ХА. Таким чином, IL-33 відіграє важливу роль під час раннього та пізнього шкірного запалення та розвитку саме маршу. Навіть після сенсibiliзації терапевтична блокада IL-33 може покращити перебіг захворювання у цій моделі [44].

Показано, що IL-33 самостійно може мати вплив на розвиток atopічного маршу незалежно від TSLP. Це дослідження визначає IL-33 як найважливіший фактор, який може бути спільним для численних подій, що ініціюють Th2 тип запалення, в ході atopічного маршу [44]. Ці дані надають додаткову інформацію про взаємодію між TSLP та IL-33, а також пропонують нові підходи до запобігання розвитку atopічного маршу та лікування алергічних захворювань.

IL-33 також може впливати на бар'єрну функцію всередині шкіри шляхом зниження утворення ФЛГ в кератиноцитах [18]. Мишачі моделі розширили розуміння вимог до сигналізації IL-33 при алергічних захворюваннях, а застосування IL-33 місцево достатньо, щоб призвести до запалення на шкірі [22]. Рекombінантне застосування IL-33 інтраназально на мишах, призвело до змін, що відповідають фенотипово-ранньому еозинофільному езофагіту, що підтвердило роль IL-33 при розвитку еозинофілії при еозинофільному езофагіті [4]. Ці дослідження схилиють нас до думки, що надлишкова активність IL-33 у шкірі може мати центральну роль у подальшому розвитку алергії у шлунково-кишковому тракті.

Незалежно від того, чи рівень IL-33 безпосередньо індукується TSLP, IL-33, ймовірно, відіграє вирішальну роль у посиленні ініціювання запуску імун-

них відповідей Th2 типу. Це посилення може відбуватися частково, оскільки TSLP індукує накопичення багатьох запальних клітин, які експресують рецептор IL-33 і реагують на IL-33. Мастоцити слизової оболонки виділяють великі кількості IL-9 та IL-13 у відповідь на IL-33, що сприяє продукції антитіл IgE. Також показано, що IL-33 безпосередньо стимулює диференціацію еозинофілів та посилює синтез IgE [10]. Є дані про те, що IL-33 сприяє опосередкованій IgE дегрануляції тучних клітин і анафілаксії при вживанні певних харчових продуктів [20].

TSLP

Варто також окремо звернути увагу на TSLP, що відноситься до інтерлейкінів 1 типу, адже це важлива ланка патогенезу, хоч і не до кінця досліджена, та можлива терапевтична мішень. Як було згадано вище, він виробляється кератиноцитами шкіри (через протеазо-активованій рецептор-2 опосередкований через ядерний фактор карра В (PAR-2/NF-κB) шлях), та сприяє розвитку Th2-імунної відповіді [29]. Він активує клітини Лангерганса, що впливають на диференціацію наївних Т-клітин в Th-2 в лімфатичних вузлах. Додатково TSLP зменшує експресію ФЛГ в шкірі і є сенсоневральним активатором, що стимулює свербіж шкіри [14, 49].

Раніше було продемонстровано, що сенсibilізація шкіри TSLP та овалбуміном (OVA) може призвести до виникнення ХА у моделі atopічного маршу. TSLP, вірогідно, не вимагався під час сенсibilізації, оскільки у мишей з дефіцитом TSLP все ж таки розвинулося захворювання. Далі було продемонстровано, що IL-33 необхідний як для місцевого запалення шкіри після сенсibilізації з OVA в поєднанні з TSLP, так і для діареї після пероральної взаємодії з OVA у цій моделі дослідження [44].

Подібно до TSLP, внутрішньошкірна терапія IL-33 та OVA призводить до локального запалення на шкірі та до системної сенсibilізації до антигену, а також до розвитку ХА після внутрішньошлункового контакту з OVA. Однак тяжкість захворювання та індукція цитокінів типу 2, опосередковані IL-33, були незмінними за відсутності сигналу TSLP [44]. Миші (тварини з Tslpr KO) в дослідженні демонстрували посилене вироблення інтерферону-γ, що передбачає роль TSLP у зниженні реакції Th1 у цій моделі [47]. Ці результати підвищують можливість того, що TSLP може безпосередньо індукувати експресію IL-33 з кератиноцитів; однак було виявлено, що IL-33 конститутивно експресується в шарі кератиноцитів на основі результатів дослідження на мишах [44]. Це посилення може відбуватися частково, оскільки TSLP індукує накопичення багатьох запальних клітин, які експресують рецептор IL-33 і реагують на IL-33.

Було показано, що експресія TSLP сильно підвищується кератиноцитами шкіри АД у (IL-13) трансгенних мишах за допомогою імуногістохімії та імуноферментного аналізу (ІФА) [6], а місцеве застосування вітаміну D3 викликає експресію TSLP у миша-

чих кератиноцитах та запускає АД [28]. TSLP, коли надмірно експресується шкірними кератиноцитами, є системним рушієм гіперреактивності бронхів, а його видалення запобігає виникненню atopічного маршу, що дозволяє припустити TSLP, який виробляється кератиноцитами, може бути причетним до зв'язку АД з астмою [36]. Деякі автори вважають, що TSLP в кровообігу може бути маркером реакцій легень на алергени [21]. TSLP є важливою терапевтичною мішенню для зменшення астми і AP у дітей з АД.

Пацієнти з АД мають унікальну схильність до колонізації або зараження золотистим стафілококком. Близько 70 % ізольованих штамів *S. aureus* продукують бактеріальні екзотоксини з властивостями суперантигену (SAg), тому існує позитивна кореляція між вираженістю АД та стафілококовими SAg, у тому числі стафілококовим ентеротоксином В (SEB) [30]. Суперантигени, що виділяються з *S. aureus* в шкірі хворого на АД, додатково стимулюють кератиноцити до вироблення TSLP та індукують поліклональну активацію Т-клітин шляхом зв'язування безпосередньо із загальними варіабельними β (vβ) ланцюгами Т-клітинних рецепторів, що призводить до посилення Th2-запальної реакції та погіршення перебігу АД. Це також може сприяти системній реакції Th2 та алергічному запаленню легень через механізм, що залежить від L-17A. Можлива роль IL-17 в atopічному марші підтверджується дослідженнями, які демонструють, що інгаляція OVA попередньо транскутанно сенсibilізованим мишам викликала експресію IL-17 та бронхіальну гіперреактивність, яка була зупинена блокадою IL-17 [43, 50].

Атопічний дерматит як перший крок atopічного маршу

АД можна класифікувати на зовнішні та внутрішні типи. При зовнішньому, або алергічному, АД у крові наявний високий загальний рівень IgE та виявляються специфічні IgE до алергенів навколишнього середовища та харчових продуктів, тоді як при внутрішньому, або неалергічному, АД фіксуються нормальні загальні значення IgE та відсутність специфічних IgE [21]. Мутації генів ФЛГ не є властивістю внутрішнього АД. Внутрішній тип імунологічно характеризується нижчою експресією інтерлейкіну IL-4, IL-5 та IL-13 та вищою експресією інтерферону-γ. Вважається, що atopічний марш розвивається у хворих на зовнішній тип АД, тому всі дослідження були проведені саме на таких хворих.

Довготривалі проспективні когортні дослідження, що починаються з народження або з початку дитинства, дозволили краще вивчити потенційні шляхи розвитку захворюваності у дітей з АД і зробити припущення, що atopічний марш не відбувається приблизно у 50 % дітей з АД [5]. Ці спостереження підкреслюють необхідність визначення фенотипів захворювання (спостережувані характеристики) та його ендотипів (на основі функціональних чи меха-

нічних біомаркерів), які дозволяють спрогнозувати прогресування від АД до інших atopічних порушень та розвиток atopічних розладів без виникнення АД.

Дані двох великих проспективних позовжніх когортних досліджень були проаналізовані за допомогою прихованого аналізу класів для підкласифікації АД на основі перебігу захворювання та визначення того, які класи мають найвищий ризик виникнення інших atopічних захворювань. За даними дослідження (PASTURE) вдалося розділити когорти на 4 латентні класи: (1) ніколи / нечастий, (2) ранній транзиторний, (3) ранній персистуючий та (4) пізній. Найбільший ризик виникнення астми наявний у раннього персистуючого фенотипу [2].

Наступне дослідження ALSPAC включило результати обстеження 3 652 дітей від народження і до 16 років, на наявність у них АД та подальшого розвитку астми [40]. За даними цих спостережень була створена модель АД, що складається з 6 класів, включаючи (1) неуразені / транзиторно уражені, (2) ранній початок / раннє розрішення (найбільш поширений клас АД), (3) ранній початок / пізнє розрішення, (4) ранній початок / персистуючий, (5) пізній початок / розрішення та (6) середній час початку / розрішення. Більш стійкі класи (персистуючий та пізні розрішення) були найбільш сильно пов'язані з ФЛГ-нульовими мутаціями та виявляли найбільший ризик виникнення астми, наявність високого рівня IgE у сироватці крові та мали родинну історію atopії. Ризик астми був найбільшим для четвертого класу у 7 років та у 13 років та був найслабшим для другого [37].

Дані, приведені в цих дослідженнях, підкріплюють послідовну думку, що ранній початок / персистуючий фенотип є фенотипом з високим рівнем ризику для мультиморбідності (розвитку інших atopічних захворювань). Крім того, ці дослідження підкреслюють необхідність додаткових оцінок ендотипу, для подальших досліджень і майбутньої розробки ефективного лікування і профілактики atopії.

У цих та інших дослідженнях були виявлені фактори, що підвищують ризик переходу від АД до інших atopічних порушень: полісенсibilізація, персистенція АД, atopія у батьків, ранній вік виникнення, більша ступінь тяжкості захворювання та мутація ФЛГ.

Важливо зазначити, що мутації, що ведуть до втрати функції в гені ФЛГ, не збільшують ризик чутливості до харчових продуктів та аероалергенів незалежно від статусу АД. Тому, хоча дисфункція внутрішнього епітеліального бар'єру є центральною для патофізіології АД, існують інші важливі генетичні та / або екологічні фактори, необхідні для розвитку алергічного запалення шкіри та прогресування саме atopічного маршу. Наприклад, поліморфізми в гені, що кодує TSLP і його рецептор, впливають на ризик розвитку АД, ХА та астми [15], тоді як поліморфізми, в генах, що кодують IL-33 та його рецептор, пов'язані з підвищеним ризиком розвитку АД та астми [33].

Опосередкована IgE харчова алергія у концепції алергічного маршу

Поширеність ХА серед дітей у західних країнах коливається від 6 % до 8 %. Не існує лікування або профілактичного лікування ХА, а наявні медикаменти лікують симптоми лише після виникнення алергічних реакцій. Більше того, ХА є провідною причиною анафілаксії та накладає істотний психосоціальний вплив на дітей, підлітків та їхні сім'ї.

Важливо зазначити, що наявність та вираженість АД позитивно корелює з ризиком розвитку ХА. В одному з останніх оглядів було підраховано, що діти з АД мають у шість разів більшу ймовірність розвитку ХА порівняно зі своїми здоровими однолітками [41]. Відповідні IgE-опосередковані реакції на харчові алергени можна виявити вже в перші місяці життя, а максимум їх — у віці близько одного року. Факт, що сенсibilізація відбувається до прийому їжі, в більшості випадків говорить про те, що сенсibilізація до харчових продуктів відбувається через взаємодію харчових алергенів з запаленою шкірою, а не через шлунково-кишковий тракт.

Епідеміологічні дані говорять про те, що сенсibilізація до білка арахісу може відбуватися у дітей через вплив арахісу в оліях, нанесених на запалену шкіру. Це було підтверджено у дослідженнях на мишах, яким проводили черезшкірну сенсibilізацію до харчового алергену і підтвердили його імуногенний ефект. Таким чином з'явилася концепція, що черезшкірна сенсibilізація є імуногенною, тоді як оральне споживання є толерогенним [48]. Дослідження «Раннє вивчення алергії на арахіс» (*The pilot Learning Early About Peanut Allergy study*) підтвердило ці спостереження та концепцію в клінічному випробуванні, яке показало чітке зниження алергії на арахіс у немовлят з високим ризиком розвитку ХА та АД, яких годували арахісом на початку життя. Слід відзначити, що приблизно 40 % дітей з АД з групи плацебо в цих дослідженнях вже мали ХА у віці 5 років. Незважаючи на успіх раннього впливу арахісу на зниження захворюваності на ХА до арахісу на 80 %, такий підхід не вплинув на ризик сенсibilізації або алергії на інші харчові продукти та на розвиток АД [21]. Ці спостереження призвели до гіпотези, що змінена бар'єрна функція шкіри при АД може полегшити шкірну сенсibilізацію до харчових антигенів, минаючи пероральну толерантність і призводячи до розвитку ХА.

Наявність ХА також є додатковим фактором ризику розвитку АР та астми. У ретроспективному когортному дослідженні майже 30 000 дітей виявлено, що наявність ХА асоціюється з підвищеним ризиком розвитку астми і риніту [7]. Такі з основних харчових алергенів, як арахіс, молоко, яйця, доведено пов'язані з подальшою ймовірністю розвитку астми та АР. Крім того, спостерігався адитивний ефект, оскільки пацієнти з множинною ХА мали підвищений ризик розвитку респіраторної алергії порівняно з пацієнтами лише з ХА. Нещодавно проведений великий мета-аналіз результатів когортних

досліджень новонароджених підтвердив, що сенсibilізація до харчових алергенів в ранньому віці збільшує ризик виникнення хрипів / астми, екземи та АР [17]. Важливо зазначити, що в дослідженнях такого типу важко відслідкувати такі важливі нюанси, як особисту історію розвитку АД або сімейну atopію. Також при подальшому аналізі дослідження було виявлено, що ХА підвищує схильність до розвитку АР та астми незалежно від статусу АД. Це дає можливість припустити проадитивний ризик розвитку нових алергічних захворювань у міру прогресування atopічного маршу.

Алергічний риніт та астма

АД також пов'язаний з розвитком астми та АР. На відміну від IgE-опосередкованих реакцій на харчові продукти, реакції на інгаляційні алергени в дитячому віці розвиваються пізніше. Зв'язок між АД та респіраторною алергією прослідковується через ступінь тяжкості АД, оскільки тільки у 20 % дітей з легким АД розвивається астма, в той час як у понад 60 % дітей з вираженим АД розвивається астма [1].

Взаємозв'язок між АД та atopією з боку слизової оболонки дихальних шляхів, включаючи астму та АР, менш досліджений, ніж з ХА. Вважається, що АД, астма та АР поділяють багато локусів (99 потенційних локусів, включаючи безліч варіантів генів імунної відповіді), що передбачає сильну спільну генетичну основу для розвитку вказаних станів [2].

Подібно до ХА, мутації в гені ФЛГ корелюють з схильністю та тяжкістю астми у пацієнтів з АД. Наприклад, один нуклеотидний поліморфізм при ФЛГ був у 1,32 рази частішим у пацієнтів з лише АД, порівняно з пацієнтами, які мають лише АР. Отже, цей поліморфізм одного нуклеотиду має більший тканинно-специфічний ризик для АД, ніж для інших форм atopії, незважаючи на збільшення ризику всіх 3 захворювань: АД, астми та АР [19]. Крім того, ФЛГ не був знайдений в епітелії бронхів людини, а також за межами нижніх носових раковин, тому можна вважати, що мутації ФЛГ не впливають на стан верхніх дихальних шляхів, а асоціація мутацій ФЛГ з іншими atopічними порушеннями є тільки в комплексі з наявністю АД. Спираючись на ці факти можна вважати, що мутації втрати функції ФЛГ створюють ризик розвитку астми лише в контексті попереднього розвитку АД [43].

Варто зазначити про існування взаємозв'язку між захворюваністю на АР і астму. Близько 40 % хворих на АР мали астму, а до 80 % хворих на астму повідомляли про наявність АР [21]. Цей зв'язок підтверджується результатами визначення загального рівня IgE, сімейною історією астми та сенсibilізації до алергенів, але співіснування АР та астми пов'язане не тільки з atopічною схильністю. У багатьох пацієнтів з АР спостерігається гіперреактивність нижніх дихальних шляхів або бронхіальна гіперчутливість. Ці дані не дивують, оскільки, крім анатомічного зв'язку, вдихуване повітря нагрівається, зволожується та фільтрується в носі для підтримки гомеостазу

дихальної системи. Разом ці спостереження показують, що верхні і нижні дихальні шляхи складають єдину дихальну систему та є однією фізіологічною та патофізіологічною одиницею [38]. Тяжкість перебігу АР тісно корелює із ступенем тяжкості астми, а лікування АР покращує контроль астми.

Відкриті питання. Профілактичні та терапевтичні підходи

Вважається, що різке збільшення кількості та тяжкості алергічних захворювань в останні десятиліття, надто швидко відбулося, щоб це можна було пояснити лише генетичним дрейфом. Як результат, було спрямовано значні зусилля на розуміння ролі дієти, гігієни, інфекції, алергенів, забруднення повітря та інших факторів навколишнього середовища у сприйнятливості до алергічних захворювань. Особлива увага приділялась впливу патологічних чи коменсальних мікробних подразників на стан імунної системи савців.

Більшість наукових статей, що входять до цього огляду, розглядають дефіцит ФЛГ, зокрема спричинений його мутацією, як одну з причин, ключовий фактор ризику, модифікатор АД та atopічного маршу. Порушення функції шкірного бар'єру, пов'язане з відсутністю ФЛГ при АД, поряд з іншими відомими патогенними факторами є основою для алергічної сенсibilізації до харчових алергенів та аероалергенів, а отже, і розвитку астми та АР. Ключові питання в цьому контексті: 1) як передбачити АД та коли запобігти його розвитку; 2) чи може своєчасне відновлення шкірного бар'єру запобігти прогресуванню АД, а також розвитку астми та АР; 3) яка відповідна терапевтична стратегія повинна включатись? Для отримання правильних відповідей на ці питання необхідно визначити найкращі біохімічні, бажано, неінвазивні маркери для виявлення та моніторингу захворювання. Ідеальним маркером був би той, який полегшить встановлення діагнозу, допоможе оцінити ступінь тяжкості захворювання, виявити фенотипи АД та передбачити індивідуальну реакцію на терапію. Однак ідеального маркера поки не знайдено.

Більше того, лабораторні дослідження, які в даний час застосовуються на практиці, зосереджуються в основному на моніторингу імунних або запальних змін (наприклад, загального та специфічного IgE, кількості еозинофільних гранулоцитів, аналізів вивільнення цитокінів) та менше — для контролю за порушенням функції шкірного бар'єру, включаючи дефіцит ФЛГ. Такі дослідження, наприклад, включають визначення TWEL та pH шкіри [24]. Останні кілька десятиліть фахівці намагаються встановити методи виявлення дефіциту ФЛГ, продуктів його деградації або продуктів переробки профілагрину, а також інших бар'єрних білків [39].

З неінвазивних маркерів значний потенціал для клінічного перебігу АД та терапевтичного ефекту має визначення експресії TSLP з використанням стрічкового знімання підходу до відбору проб та

мас-спектрометрії, а також визначення концентрації TSLP в сироватці крові за допомогою імуоферментного аналізу [34]. Крім того, тимус та регульований активацією хемокін (TARC), високоафінний ліганд до CC-хемокінового рецептора 4 (CCR4) у сироватці крові або плазмі пацієнтів було запропоновано як маркер активності захворювання [26].

В рамках профілактики atopічного маршу, здійснюються нові терапевтичні підходи, спрямовані на подолання дефектів епідермального бар'єру. Початковим підходом до лікування є покращення перетворення профілагрину в ФЛГ, його рекомбінантне доповнення. Є сподівання, що такі терапевтичні підходи будуть суттєво впливати на ефективне лікування та профілактику більш широкого спектру захворювань у осіб-носіїв мутації генів ФЛГ, осіб з дефіцитом ФЛГ, спричинених запаленням, або у осіб з варіантами генетичного або запального ферменту, який перетворює профілагрин в ФЛГ. Більшість ефектів такої терапії вивчалися на моделях тварин та в *in vitro* тестах, але результати обнадійливі. Однак сприятливий вплив на розвиток та прогресування atopічного маршу у людини ще не встановлений. Для більш достовірних висновків щодо ефективності такої терапії необхідні подальші дослідження [11, 21].

До інших перспективних терапевтичних заходів можна віднести відновлення позаклітинних ліпідних профілів шкіри (різні змішувачі із сумішшю керамідів, холестерину та жирних кислот), відновлення рН та зволоження шкіри. Проведені випробування показали, що рутинне використання емолієнтів зменшує частоту АД приблизно вдвічі протягом періоду терапії, хоча ще залишається зрозуміти, чи впливає на ризик алергічної сенсibilізації їх профілактичне використання [32].

Також варто згадати, що епідеміологічні дослідження встановили підвищений ризик астми та інших алергічних захворювань при вживанні антибіотиків [31]. Подальші дослідження на тваринних моделях показали, що вплив антибіотиків різко перебудовує стан кишкового мікробіому та схиляє імунну систему до запалення 2 типу [16]. Також накопичуються дані про те, що зміни в мікробіомі можуть збільшити ризик розвитку або загострення АД, а також інших atopічних станів [36]. Результати попередніх досліджень свідчать про те, що місцево застосовані коменсальні організми можуть покращити стан людини з АД [45] та підвищити можливість того, що рання зміна стану мікробіому могла б знизити ризик виникнення АД та запобігти розвитку інших atopічних захворювань [35].

Варто також згадати, що патогенез atopічного маршу має багато ланок, і сенсibilізація може відбуватись на безліч різних алергенів. Наприклад, в розвитку АД доведено мають місце такі молекулярні алергени: грибові алергени (наприклад, *Malassezia spp.*), бактеріальні (наприклад, SEB), тваринного походження (наприклад, Der p 11 — алерген *house dust mite* (HDM); або тарганів), харчові білки тва-

ринного походження (OVA і білки молока), а також рослинного (наприклад, арахіс). До того ж не варто забувати про явище молекулярної мімікрії, що може породжувати перехресне реагування на білки різного походження (наприклад, виявлена гомологія Asp f 6 і Mala s 11). На даний момент є дослідження про вплив на розвиток atopічного маршу тільки білку арахісу та HDM, але дослідження інших молекулярних алергенів і їх можливе використання в діагностиці чи лікуванні є перспективним.

Можливий шлях для зриву прогресії atopічного маршу випливає з десятиліть роботи над дослідженням імунологічних механізмів та клінічної актуальності оральної толерантності. Так, результати рандомізованого контрольованого дослідження 2015 року про споживання арахісу дітьми з ризиком розвитку алергії на нього показало суттєву користь раннього введення арахісу в харчовий раціон таких дітей [2]. Сенсibilізація до харчових алергенів може розвинути до вживання відповідних харчових продуктів, що відбувається через запалення шкіри (алергени можна знайти в домашньому пилу, кремах та оліях, що використовуються для лікування новонароджених дітей). Тому вважається, що раннє пероральне вживання певної їжі може призвести до толерантності до відповідних харчових алергенів, а їх транскутанний вплив може призвести до харчової сенсibilізації. Ці висновки призвели до нових рекомендацій від NIAID щодо профілактики ХА, які наголошують на необхідності орального вживання арахісу порівняно з транскутанною сенсibilізацією у осіб, які мають ризик розвитку ХА [6]. Однак, все ще залишається не до кінця з'ясоване запитання: чи впливає раннє введення арахісу або інших харчових алергенів на розвиток atopічного маршу [9].

Результати досліджень продемонстрували, що аероалергенна сенсibilізація пов'язана з астмою. Так, одне з таких досліджень показало, що позитивні результати шкірного тестування з алергеном кліща домашнього пилу у дітей віком 1-2 роки корелювали в подальшому з розвитком хрипів у віці 12 років [5]. Також є докази того, що підшкірна чи сублінгвальна імунотерапія алергенами може запобігти прогресуванню астми у пацієнтів з високим рівнем ризику atopії [42]. Наприклад, одне дослідження вивчало вплив перорального вживання екстракту кліща домашнього пилу (*house dust mite* (HDM)) на результати астми у 111 дітей [27]. Пероральна терапія HDM добре переносилась, але її результати не продемонстрували значного профілактичного впливу на рівень сенсibilізації до HDM або розвитку АД, ХА [52]. При цьому більш поглиблене дослідження ролі імунотерапії алергенами у профілактиці atopічних захворювань є обґрунтованим.

Нещодавня поява доступної терапії, яка впливає на Th2 запалення, надає ще одну можливість для запобігання розвитку atopічних захворювань, оскільки така терапія впливає на кілька компонентів, задіяних у atopічному марші (наприклад, IL-33, TSLP та IL-4 / IL-13). Можливість раннього втручан-

ня, спрямованого на Th2 імунітет, підтримується результатами досліджень, що демонструють переважання Th2-реакції у імунітеті дітей раннього віку з АД (95 % з них були у віці до 2 років) з його початком протягом попередніх 6 місяців [2, 3]. Якщо цілеспрямована терапія проти молекул Th2 (наприклад, проти TSLP — тезепелумаб; проти IL-4 / IL-13 — дупілумаб; і проти IgE — омалізумаб) виявиться безпечною для дітей раннього віку, то слід враховувати можливості її раннього використання для блокування atopічного маршу у дітей високого ризику розвитку atopії, але на даний момент ще недостатньо даних у відношенні вибору методів оптиміального втручання, термінів його початку, тривалості терапії в залежності від віку чи часу розвитку відповідного захворювання тощо.

Висновок

Виразний глобальний приріст поширеності та тяжкості atopічних захворювань протягом останніх

десятиліть має значний вплив на здоров'я населення. Концепція atopічного маршу значно покращила наше розуміння патофізіології алергічних захворювань і призвела до розробки нових терапевтичних стратегій профілактики atopії. Майбутні дослідження повинні бути спрямовані на краще розуміння екологічних та генетичних факторів, що сприяють розвитку atopії у дітей, а також основних імунологічних механізмів, що призводять до розвитку реакції Th2 при початковому впливі алергену. Нарешті, важливо розглянути питання про пошук біохімічних маркерів для раннього виявлення захворювання та розробку профілактично-терапевтичного підходу для запобігання прогресії маршу. Таким чином, atopічний марш залишається фундаментальною і доведеною концепцією в галузі алергології, має практичне значення для практикуючого алерголога, відкриває перед лікарями нові діагностичні та терапевтичні можливості, але все ще потребує проведення подальших досліджень.

MODERN VIEWS ON THE MECHANISM OF DEVELOPMENT OF THE ATOPIC MARSH

A. I. Kurchenko, D. V. Plakhotna, I. M. Krasko, I. Y. Karpiv, V. V. Tsaryk, N. S. Udovenko, N. O. Gumenyuk

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract. The development of atopic dermatitis (AD) in childhood and subsequent food allergy, allergic rhinitis and asthma in later childhood correspond to the modern concept of atopic march. Recent studies support the idea of a cause-and-effect connection between AD and later-onset atopic disorders. These studies suggest that skin barrier dysfunction is a source of the allergic sensitization to antigens. It is believed that the development of atopic march is influenced by many genetic factors (for example filagrin mutations, polymorphism of genes encoding TSLP, IL-33, and their receptors) and environmental factors (for example toxins, antigens of animal and microbial origin, pollutants). It induces systemic immunity of the Th2 type, which creates a predisposition in patients to food allergy, allergic rhinitis and contributes to respiratory tract hyperreactivity. Given that AD often begins in early childhood and is a chronic condition, and other diseases develop in older age, it can be concluded that there is an optimal therapeutic window when exposure to the skin barrier can prevent further development of other atopic disorders. It also enables for the search of ways of therapy with the purpose to stop the progression of atopy, for example, stopping development AD (use of emollients) or warning possibility of development of atopic march, blocking cytokines (r TSLP, IL-33), or using specific immunotherapy (while investigational only with the allergens of house dust mite), or other possible ways. In this review, we highlight the recent researches that describe the factors that contribute to the development of atopic disorders, and new ideas about understanding the pathogenesis of atopic march.

Key words: atopic dermatitis, atopic march, atopic diseases, skin barrier, allergic sensitization, antigen, filagrin.

Andriy I. Kurchenko

Bogomolets National Medical University

MD, Doctor of Science, Professor

Head of Department of Clinical Immunology and Allergology with section of Medical Genetic

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Voloshska 47, Kiev, Ukraine, 04080,

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

Asthma and Allergy, 2020, 4, P. 53–62.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТОПИЧЕСКОГО МАРША

А. И. Курченко, Д. В. Плехотная, И. Н. Красько, И. Я. Карнив, В. В. Царик, Н. С. Удовенко, Н. А. Гуменюк
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Развитие атопического дерматита (АД) в детском возрасте и дальнейшая пищевая аллергия, аллергический ринит и астма в более позднем возрасте соответствуют современной концепции атопического марша. Последние исследования поддерживают идею причинно-следственной связи между АД и атопическими расстройствами, возникшими позже. Эти исследования говорят о том, что дисфункция кожного барьера служит местом для аллергической сенсибилизации к антигенам. Считается, что на развитие атопического марша влияет много факторов, как генетических (например, мутации филагрина, полиморфизм генов, кодирующих TSLP, IL-33 и рецепторов к ним), так и факторов окружающей среды (например, токсины, антигены животного и микробного происхождения, поллютанты). Это индуцирует системный иммунитет типа Th2, что создает у пациентов склонность к развитию пищевой аллергии, аллергического ринита и способствует гиперреактивности дыхательных путей. Учитывая тот факт, что АД часто начинается в раннем детстве и является хроническим состоянием, а остальные заболевания развиваются в более старшем возрасте, можно сделать вывод, что существует оптимальное терапевтическое окно для поиска биологических маркеров, которые будут свидетельствовать о возможности развития атопического марша. Это также дает возможность для поиска путей терапии с целью остановки прогрессии атопии, например, остановив развитие АД (использование эмолиентов) или предупредив возможность развития атопического марша, блокируя цитокины (напр TSLP, IL-33), или используя специфическую иммунотерапию (пока исследована только с аллергенами клещей домашней пыли), или иные возможные пути. В этом обзоре освещаются последние исследования, где описаны факторы, влияющие на развитие атопических расстройств, и новые представления о понимании патогенеза атопического марша.

Ключевые слова: атопический дерматит, атопический марш, атопические заболевания, кожный барьер, аллергическая сенсибилизация, антиген, филагрин.

А. И. Курченко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

доктор медицинских наук, профессор

заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии с секцией медицинской генетики

Волошская 47, Киев, Украина, 04080

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

Астма и Аллергия, 2020, № 4, С. 53–62.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: a systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy*. 2016;71:77–89. doi: 10.1111/all.12784.
2. Amy S. Paller, Jonathan M. Spergel, Paola Mina-Osorio, Alan D. Irvine. The atopic march and atopic multimorbidity: many trajectories, many pathways. *J of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;143(1):46–55. doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.006.
3. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2094–2106. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.040.
4. Chen CY, et al. Induction of interleukin-9-producing mucosal mast cells promotes susceptibility to IgE-mediated experimental food allergy. *Immunity*. 2015;43:788–802. doi: 10.1016/j.immuni.2015.08.020.
5. David A. Hill, Jonathan M. Spergel. The Atopic March: Critical Evidence and Clinical Relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120(2):131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
7. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015;372:803–813. DOI: 10.1056/NEJMoa1414850.
8. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, Lawson K, Sever ML, Bahnson HT, et al. Allergen specificity of early peanut consumption and effect on development of allergic disease in the Learning Early About Peanut Allergy study cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1343–1353. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.034.
9. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse *FLG* gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet*. 2009;41:602–608. doi: 10.1038/ng.358.
10. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115:87–90. doi: 10.1016/j.anai.2015.06.001.
11. Galand C, et al. IL-33 promotes food anaphylaxis in epicutaneously sensitized mice by targeting mast cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1356–1366. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.056.
12. Gu CY, Gu L, Dou X. Serum levels of thymus and activation-regulated chemokine can be used in the clinical evaluation of atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2015;54:e261–5. doi: 10.1111/ijd.12830.
- 13/ Han H, Roan F, Johnston LK, Smith DE, Bryce PJ, Ziegler SF. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. *Mucosal Immunol*. 2018;11(2):394–403. doi: 10.1038/mi.2017.61.
14. Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. *Immunol Rev*. 2017;278:116–30. doi: 10.1111/imr.12546.
15. Han H, Thelen TD, Comeau MR, Ziegler SF. Thymic stromal lymphopoietin-mediated epicutaneous inflammation promotes acute diarrhea and anaphylaxis. *J Clin Invest*. 2014;124:5442–5452. doi: 10.1172/JCI77798.
16. Harada M, Hirota T, Jodo AI, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:787–793. doi: 10.1165/rcmb.2009-0418OC.
17. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol*. 2010;28:623–667. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101330.
18. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
19. Imai Y, et al. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110:13921–13926. doi: 10.1073/pnas.1307321110.
20. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2011;365:1315–1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
21. Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders - TSLP programs the “Th2 code” in dendritic cells. *Allergol Int*. 2012;61:35–43. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0376.
22. Ivana Cepelak, Slavica Dodig, Ivan Pavić. Filaggrin and atopic march. *J Biochemical medica*. 2019;29(2):020501. doi: 10.11613/BM.2019.020501.
23. Judd LM, et al. Elevated IL-33 expression is associated with paediatric eosinophilic

- esophagitis, and exogenous IL-33 promotes eosinophilic esophagitis development in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;310:G13–G25. doi: 10.1152/ajpgi.00290.2015.
24. Kashem SW, Haniffa M, Kaplan DH. Antigen-Presenting Cells in the Skin. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:469–499. doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052215.
 25. Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO, Murray D, Campbell LE, McLean WH, et al. Skin barrier dysfunction measured by transepidermal water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:930–5.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.013.
 26. Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy*. 2018;73:17–28. doi: 10.1111/all.13228.
 27. Kim J, Kim BE, Lee J, Han Y, Jun HY, Kim H, et al. Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1282–85.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1306.
 28. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28:18–29. doi: 10.1111/pai.12661.
 29. Li M, Hener P, Zhang Z, Kato S, Metzger D, et al. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:11736–11741. doi: 10.1073/pnas.0604575103.
 30. Li M. Current evidence of epidermal barrier dysfunction and thymic stromal lymphopoietin in the atopic march. *Eur Respir Rev*. 2014;23:292–8. DOI: 10.1183/09059180.00004314.
 31. Lin YT, Wang CT, Chao PS, Lee JH, Wang LC, et al. Skin-homing CD4+ Foxp3+ T cells exert Th2-like function after staphylococcal superantigen stimulation in atopic dermatitis patients. *Clin Exp Allergy*. 2011;41:516–525. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03681.x.
 32. Lowe AJ, Leung AYM, Tang MLK, Su JC, Allen KJ. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;120:145–51. doi: 10.1016/j.anai.2017.11.023.
 33. Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomised trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitisation: The PEBBLES Pilot Study. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747.
 34. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ, et al. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2014;150:254–259. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.7954.
 35. McAleer MA, Jakasa I, Raj N, O'Donnell CPF, Lane ME, Rawlings AV, et al. Early-life regional and temporal variation in filaggrin derived natural moisturizing factor, filaggrin-processing enzyme activity, corneocyte phenotypes and plasmin activity: implications for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2018;179:431–41. doi: 10.1111/bjd.16691.
 36. Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, Moore IN, Kieh MD, Williams KW, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with *Roseomonas mucosa* for atopic dermatitis. *JCI Insight*. 2018;3(9):e120608. doi: 10.1172/jci.insight.120608.
 37. Paller AS, Kong HH, Seed P, Naik S, Schar Schmidt TC, Gallo RL, et al. The microbiome in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:26–35. doi: 10.2147/CCID.S130013.
 38. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:964–971. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.044.
 39. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2011;1:157–67. doi: 10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
 40. Riethmuller C, McAleer MA, Koppes SA, Abdayem R, Franz J, Haftek M, et al. Filaggrin breakdown products determine corneocyte conformation in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1573–80.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.042.
 41. Roduit C, Frei R, Depner M, Karvonen AM, Renz H, Braun-Fahrlander C, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. *JAMA Pediatr*. 2017;171:655–662. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0556.
 42. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R, et al. Association of IL33-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:170–177. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.1080.
 43. Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the Atopic March: Development of Atopic Comorbidities. *Pediatr Dermatol*. 2016;33:388–398. doi: 10.1111/pde.12867.
 44. Selene K, Bantz, Zhou Zhu, Tao Zheng. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol*. 2014;(2):202. doi: 10.4172/2155-9899.1000202.
 45. Seltmann J, Roesner LM, von Hesler FW, Wittmann M, Werfel T. IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:1659–1661. doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.048.
 46. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun*. 2018;9:141. DOI <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>.
 47. Talasila S, Paller AS, editors. Filaggrin and Non-cutaneous Disease. In: Thyssen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin. Basic science, epidemiology, clinical aspects and management. Heidelberg, New York, Dordrecht, London: Springer; 2014. p. 311–59.
 48. Taylor BC, et al. TSLP regulates intestinal immunity and inflammation in mouse models of helminth infection and colitis. *J Exp Med*. 2009;206:655–667. doi: 10.1084/jem.20081499.
 49. Tsakok T, Marrs T, Mohsin M, et al. Does atopic dermatitis cause food allergy? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:1071–1078. doi: 10.1016/j.jaci.2015.10.049.
 50. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorova M, Gruber AD, Klauser B, Vavrova K, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Sci Rep*. 2017;7:774. doi: 10.1038/s41598-017-00670-2.
 51. Yu J, Oh MH, Park JU, Myers AC, Dong C, et al. Epicutaneous exposure to staphylococcal superantigen enterotoxin B enhances allergic lung inflammation via an IL-17A dependent mechanism. *PLoS One*. 2012;7:e39032. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039032>.
 52. Zheng T, Oh MH, Oh SY, Schroeder JT, Glick AB, et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol*. 2009;129:742–751. doi: 10.1038/jid.2008.295.
 53. Zolkipli Z, Roberts G, Cornelius V, et al. Randomized controlled trial of primary prevention of atopy using house dust mite allergen oral immunotherapy in early childhood. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:1541–7. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.045.

Надійшла до редакції 21.09.2020 р.

Прийнято до друку: 19.10.2020 р.

А. І. Курченко

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-6858-2025>

Д. В. Плахотна

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0001-7838-3062>

В. В. Царик

ORCID iD

<http://orcid.org/0000-0002-5658-9737>

Н. С. Удовенко

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-1165-8954>

Н. О. Гуменюк

ORCID iD

<https://orcid.org/0000-0002-2996-5653>