

УДК 616.248+616.211-002+615.5-001/-056.3-053.2

**А.А. Буратинська, Т.Р. Уманець**  
**Алергічні захворювання в дітей:  
сучасний погляд на проблему**

Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової  
Національної академії медичних наук України», Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2024. 1(97): 84-90; doi: 10.15574/PP.2024.97.84

**For citation:** Buratynska AA, Umanets TR. (2024). Allergic diseases in children: a modern view on the problem. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 1(97): 84-90; doi: 10.15574/PP.2024.97.84.

**Мета:** огляд сучасних даних наукової медичної літератури щодо поширеності, коморбідності, факторів ризику, особливостей патогенезу, діагностики, принципів лікування та профілактики алергічних захворювань у дітей.

Упродовж останніх років зростає кількість алергічних захворювань (АЗ), особливо з-поміж дітей. Приблизно 20% населення всього світу страждає цими захворюваннями. Досить часто зустрічаються коморбідні АЗ. Так, у 67–85% дітей алергічний риніт поєднується з бронхіальною астмою. У дітей із atopічним дерматитом у 61,8% випадків діагностують алергічний риніт, і у 29,4% — бронхіальну астму. Ризик розвитку бронхіальної астми або алергічного риніту вищий у дітей із харчовою полісенситизацією, а немовлята та діти раннього віку з atopічним дерматитом мають великий ризик формування як харчової алергії, так і бронхіальної астми та алергічного риніту. Згідно з сучасними даними, більшість АЗ мають спільні причинні механізми. У розвитку та прогресуванні бронхіальної астми, алергічного риніту і atopічного дерматиту розглядають гіпотези механістичного пошкодження епітеліального бар'єру та біорізноманіття, які між собою пов'язані. При АЗ важливу роль відіграють механізми, пов'язані з алерген-специфічними імуноглобулінами Е, і неалергічні механізми, які можуть співіснувати. До того ж погляди щодо формування послідовності розвитку АЗ («алергічний марш») з позицій мультиморбідності та фенотипування дедалі більше розширюються. Патогенетичне лікування АЗ спрямоване на контролювання хронічного Т-хелпер 2, обумовленого запальним процесом в органах-мішенях. Вторинна та третинна профілактика АЗ на ранніх стадіях підвищує якість життя пацієнтів та покращує перебіг atopічних станів.

**Висновки.** Поширеність АЗ у сучасних умовах має пандемічний характер. Гіпотеза механістичного пошкодження епітеліального бар'єру є вагомим фактором в розвитку АЗ. АЗ, зокрема в дітей, можуть поєднуватися, створюючи мульти— та коморбідні стани, й обтяжують перебіг цих захворювань. Важливою є своєчасна діагностика АЗ, а персоналізований підхід до лікування та профілактики АЗ вважається найбільш раціональним.

**Ключові слова:** алергічні захворювання, діти, бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит, харчова алергія.

## Allergic diseases in children: a modern view on the problem

**A.A. Buratynska, T.R. Umanets**

State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

**Aim:** review of modern data of scientific medical literature regarding the prevalence, comorbidity, risk factors, features of pathogenesis, diagnosis, principles of treatment and prevention of allergic diseases in children.

In recent years, the number of allergic diseases (ADs) has been increasing, especially among children. Approximately 20% of the world's population suffers from these diseases. Comorbid ADs are quite common. Thus, in 67–85% of children, allergic rhinitis is combined with bronchial asthma. Children with atopic dermatitis are diagnosed with allergic rhinitis in 61.8% of cases, and bronchial asthma in 29.4% of cases. The risk of developing bronchial asthma or allergic rhinitis is higher in children with food polysensitization, and infants and young children with atopic dermatitis have a high risk of developing both food allergy and asthma and allergic rhinitis. According to modern data, most ADs have common causal mechanisms. In the development and progression of asthma and allergic rhinitis and atopic dermatitis, the hypotheses of mechanistic damage of the epithelial barrier and biodiversity, related to each other, are considered. In ADs, mechanisms related to allergen-specific immunoglobulin E and non-allergic coexisting mechanisms play an important role. In addition, views on the formation of the sequence of the development of ADs ("allergic march") from the perspective of multimorbidity and phenotyping are increasingly expanding. Pathogenetic treatment of ADs is aimed at controlling the chronic T-helper 2, caused by the inflammatory process in target organs. Secondary and tertiary prevention of ADs in the early stages improves the quality of life of patients and improves the course of atopic conditions.

**Conclusions.** The prevalence of ADs in modern conditions is pandemic in nature. The hypothesis of mechanical damage to the epithelial barrier is significant in the development of ADs. ADs, in particular in children, can be combined, creating multi- and comorbid conditions, and aggravate the course of these diseases. Timely diagnosis of ADs is important, and a personalized approach to the treatment and prevention of ADs is considered the most rational.

**Keywords:** allergic diseases, children, bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, food allergy.

**Епідеміологія алергічних захворювань (АЗ).** Упродовж останніх років зростає кількість алергічних захворювань (АЗ), особливо з-поміж дітей. Приблизно 20% населення всього світу страждає цими захворюваннями [43]. Згідно з даними ВООЗ, у всьому світі 260 мільйонів людей хворіють на бронхіальну астму (БА), і у 2019 році

вона спричинила близько 460 000 смертей [32]. Такі АЗ, як алергічний риніт (АР) і БА в дітей є достатньо поширеними, проте не завжди вчасно встановлено діагноз. Так, у більшості дітей з АР (у 80%) симптоми з'являються в дитячому віці [41], але в 40% дітей з АР діагноз ставлять вже після 6 років [41]. Відповідно до даних одного ретроспективного дослідження,

поширеність АР у дітей віком 14 років становила 14,6%, що було пов'язано з несвоечасною діагностикою, відсутністю адекватного лікування цього захворювання [41].

На atopічний дерматит (АД) страждають 17–30% дітей [37,43]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, діти з АД мають прояви проявами даного захворювання у 45–48% до 6 місяців, у 60% — до 1 року та до 85–89% — до 5 років [37,43]. Сенсibilізація до інгаляційних алергенів частіше виникає в дітей з АД після трьох років [37].

Поширеність харчової алергії (ХА) серед населення становить до 7–8% [29], та за останні два десятиліття ця цифра зросла до 10% [30]. Діти частіше страждають на ХА, ніж дорослі, причому більшість алергій пов'язана з арахісом, горіхами, яйцями, молоком, пшеницею, соєю, рибою та молюсками [29,30].

**Метою** роботи є огляд сучасних даних наукової медичної літератури щодо поширеності, коморбідності, факторів ризику, особливостей патогенезу, діагностики, принципів лікування та профілактики алергічних захворювань у дітей.

**Коморбідність АЗ.** Діагностика поєднаних АЗ є надзвичайно актуальним питанням. Досить часто АР супроводжує БА, а саме: 67–85% дітей та підлітків з БА страждають на АР [20,35,43]. Відомо, що тільки у 2% пацієнтів із БА не виявляють АР [43]. У 61,8% дітей із АД діагностують АР, а у 29,4% дітей із АД встановлюють діагноз БА [20]. Згідно з даними одного із наукових досліджень, пацієнти з еозинофільним езофагітом одночасно страждали на АР у 61,9% випадках, на БА — у 39% випадках, на АД — у 46,1% випадках і у 21,6% хворих із еозинофільним езофагітом діагностовано одночасне співіснування АР, БА, АД [43]. Відповідно до даних дослідження науковців України, в дітей від народження до 6 років поєднання АР і БА зустрічається у 23,9% випадків, поєднання АР і АД — у 19% випадків, поєднання АР з БА і з АД — у 80,3% випадків [41].

В одному із досліджень під час оцінки геному в дітей із комбінованими АЗ виявлено синергічний ефект мультиморбідності на рівні експресії генів. За допомогою інтегрованого транскриптомного аналізу було встановлено, що 27 генів пов'язані лише з ізольованим АР і жоден із них не був значущим для ізольованих БА чи АД [20].

На сьогодні поняття «один дихальний шлях — одна хвороба» деякі вчені спростову-

ють і виокремлюють два різних фенотипи АР. Перший фенотип: ізольований АР, на який страждає приблизно 70–80% пацієнтів з АР, а другий фенотип: АР поєднаний з БА (20–30%) [3]. Також у період грудного віку часто діагностуються прояви АД та ХА з наступним поступовим розвитком АР, БА [37,43]. Деякі науковці називають таку послідовність розвитку АЗ у дитячому віці «атопічним маршем» [37]. Інші науковці пропонують розуміти зв'язок між БА, АР і АД не в рамках «атопічного маршруту», а в рамках мультиморбідності [3], оскільки одночасне або послідовне виникнення АЗ не свідчить про жоден конкретний зв'язок між даними захворюваннями [43]. До того ж ізольовані або поєднані АЗ не обов'язково дотримуються послідовності «атопічного маршруту» у своєму розвитку та формуванні.

**Фактори ризику АЗ.** Згідно з даними Європейського співтовариства, АР вважають незалежним фактором ризику БА в алергіків та неалергіків [3,36].

У дітей із ХА у 2,1–5,3 рази вищий ризик розвитку БА, ніж у дітей без ХА, та в 1,6–5,1 рази вище ризик для формування АР [37]. Ризик розвитку БА або АР вищий у дітей із харчовою полісенсibilізацією на противагу дітям, які чутливі тільки до одного харчового алергену [37]. Немовлята та діти раннього віку з АД мають не тільки великий ризик формування ХА, а також у 50–75% випадків ризик розвитку БА та АР [37]. Виявлена закономірність між ступенем тяжкості АД і поширеністю БА, яка становить близько 20% у дітей із легким перебігом АД та зростає до 60% у дітей із тяжким перебігом АД [17,37].

Згідно з даними ретроспективного дослідження, було виявлено, що АД виникав у більш ранньому віці саме в тих дітей, в анамнезі яких була виявлена ХА [43]. Так, ризик формування ХА в шість разів вищий у дітей із АД, ніж у дітей без АД [37], і зростає з раннім розвитком АД і тяжким його перебігом, особливо в період перших 4 місяців життя [17,24,37]. Зазвичай на ранніх стадіях АД діагностують супутню IgE-позитивну ХА [43]. ХА в дітей вважають найбільшим фактором ризику в розвитку інших АЗ [43]. Крім того, під час наукового дослідження було продемонстровано зв'язок між використанням засобів із догляду за шкірою, що містять пшеницю чи арахіс, і відповідним ризиком виникнення алергії на пшеницю та арахіс [37]. Цікаво, що в одно-

му дослідженні використання зволожувальних засобів до 3-місячного віку в новонароджених призводило до зниження захворюваності на АД [44], а в іншому дослідженні саме серед дітей групи високого ризику нанесення зволожувальних засобів не змогло запобігти розвитку АД [31].

Хлопчики мають більше алергічних мультиморбідних фенотипів, ніж дівчата, але цей дисбаланс змінюється після статевого дозрівання [28]. Це пов'язано з різним впливом статевих гормонів на вивільнення інтерлейкінів-33 (IL-33) з епітеліальних клітин бронхів і регуляцією запалення в дихальних шляхах [3]. Так, у присутності естрогену збільшується вивільнення IL-33, спричинене алергеном, а також продукція цитокінів, вроджених лімфоїдних клітин типу 2, що призводить до збільшення виробництва IL-4, IL-5, IL-13, інфільтрації еозинофілів із наступним посиленням запального процесу в дихальних шляхах [7,12]. Вплив андрогенів зменшує вивільнення IL-33 з епітеліальних клітин бронхів і як наслідок відбувається зменшення алергічного запалення в дихальних шляхах [3]. Під час клінічних досліджень було виявлено, що андроген дегідроепіандростерон зменшував симптоми БА в пацієнтів [12].

Полісенсibilізовані пацієнти мають вищі рівні загального імуноглобуліну E (IgE) та специфічних IgE, і в них частіше обтяжений алергологічний анамнез та вищий ризик розвитку АР та БА на противагу моносенсibilізованим пацієнтам [3,11,43]. Залежно від рівня IgE виокремлюють два типи хворих на АД — з нормальним рівнем IgE і з підвищеним рівнем IgE. Підвищений рівень IgE пов'язаний із загостренням АД [37].

Згідно з одним науковим дослідженням, діти з АД, які чутливі більш ніж до одного харчового алергену, мали найбільший ризик розвитку інших АЗ [9]. З іншого боку, АД без супутньої сенсibilізації не пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку БА [3].

Відповідно до даних наукової літератури, грудне вигодовування знижує ризик розвитку АЗ [37,38]. Так, діти, які отримували грудне молоко впродовж щонайменше 6 місяців від народження, були менш сприйнятливими до захворювання на БА впродовж перших 5 років життя порівняно з тими дітьми, які зовсім не отримували грудне молоко [14]. Діти матерів-неатопіків, які отримували грудне молоко понад

9 місяців, мали меншу ймовірність розвитку екземи, ніж діти, які зовсім не отримували жіноче молоко, а у 3-річних афроамериканців більш тривале грудне вигодовування асоціювалося із нижчим ризиком АР [14]. У більшості досліджень представлена незначна різниця між тривалістю грудного вигодовування та виникненням АД у дитячому віці [14], але незважаючи на це, важливість більш тривалого грудного вигодовування зберігається.

**Патогенез АЗ.** У розвитку та прогресуванні БА, АР і АД важливу роль відіграють неалергічні механізми і механізми, пов'язані з алерген-специфічними IgE, які можуть співіснувати [3]. Проте співіснування АД, АР, БА в дитини може бути як за наявності, так і за відсутності IgE [3]. Неалергічні механізми здатні не тільки співіснувати, але і переважати або навіть бути єдиними механізмами при деяких мультиморбідних захворюваннях, таких як неалергічна астма, неалергічний риніт або хронічний риносинусит [19]. Існує припущення, що АЗ мають спільні причинні механізми [3].

З огляду на те, що АР досить часто супроводжує БА, необхідно розглянути три механізми впливу АР на функції нижніх дихальних шляхів. Перший механізм полягає у скороченні гладкої мускулатури бронхів через носо-трахеальний рефлекс внаслідок стимуляції слизової оболонки носа. При другому механізмі подразнення алергеном слизової оболонки носа призводить до вивільнення різних хімічних медіаторів та цитокінів, які всмоктуються у кров, через кровообіг транспортуються в легені, а потім впливають на трахею і бронхи, викликаючи спазм гладкої мускулатури. Третій механізм описує зниження функціональної відповіді  $\beta$ -адренергічних рецепторів через проходження до нижніх дихальних шляхів медіаторів і виділень внаслідок запалення слизової оболонки носа [43].

Вплив мікробіому в патогенезі АЗ відіграє важливу роль [10]. Гіпотеза механістичного пошкодження епітеліального бар'єру пояснює, що вплив різноманітних факторів зовнішнього середовища призводить до зростання АЗ [6]. Етіопатогенез АЗ багатофакторний і пов'язаний із порушенням імунної відповіді, впливом генетичних та екологічних факторів [37,43].

В одному із досліджень під час вивчення сімейного анамнезу близнюків було виявлено, що генетика відіграє більш значну роль, ніж фактори зовнішнього середовища у про-

гресуванні АД, БА і АР [18]. Але й нові хімічні речовини та забруднювачі повітря порушують роботу епітеліального бар'єру [6]. Останнім часом фігурує гіпотеза біорізноманіття, яка стверджує, що збільшення АЗ є наслідком бактеріального дисбіозу [1,6]. При вірусному навантаженні на функціонально незрілу імунну систему легенів новонародженого може спостерігатися дисбаланс  $T_1/T_2$ , що сприяє розвитку БА в новонароджених, які інфіковані риновірусом [16,25]. Риновірус С спричиняє розширення вроджених лімфоїдних клітин типу 2 і еозинофільне запалення дихальних шляхів [27].

Наукові дослідження демонструють участь шкірного бар'єрного білку філагрину і цитокинів, епітеліальних клітин, тимусного стромального лімфопоетину, IL-25 та IL-33 у прогресуванні АЗ [43]. Філагрин заповнює цитоплазму корнеоцитів і з'єднує кератинові волокна. Продукти розпаду філагрину зволожують шкіру, що відіграє важливу роль у підтримці бар'єрної функції шкіри, утриманні вологи та зниженні рН [37]. Філагрин забезпечує цілісність рогового шару. Мутації в гені філагрину здатні призвести до змін функції шкіри, прогресування алергічних реакцій, а також збільшують ризик раннього та тяжкого формування АД поєданого з БА в осіб, які мали АД [43]. Пацієнти можуть бути більш чутливими до харчової сенсibiliзації зі зниженим рівнем філагрину [15,43].

Пошкодження епітеліального бар'єру може бути спричинене поєднанням як АЗ, так і неалергічних захворювань [15]. Порушення епітеліального бар'єру шкіри та слизових оболонок сприяє розвитку епікутанної сенсibiliзації («черезшкірної сенсibiliзації») до харчових та аероалергенів [34], що згодом призводить до розвитку АД, БА, АР [43]. Дія алергенів спричиняє вивільнення тимусного стромального лімфопоетину, IL-33, IL-25, які стимулюють активацію незрілих дендритних клітин та вроджених лімфоїдних клітин групи 2 [10]. Дендритні клітини із захопленими алергенами мігрують до лімфатичних вузлів, показують алергени наївним Т-клітинам [37]. Наївні Т-клітини диференціюються в алерген-специфічні клітини Т-хелпери 2 (Th2) та після активації продукують високі рівні IL-4 та IL-13. При стимуляції IL-4 та IL-13 клітини Th2 співпрацюють із фолікулярними Th, викликаючи перемикання класів імуноглобулінів у В-клітинах, і поси-

люють вироблення алерген-специфічних IgE та IgE В-клітин пам'яті [37]. За допомогою високоафінного рецептору IgE (FcεRI) алерген-специфічний IgE зв'язується із поверхнею тучних клітин і базофілів [37]. Тим часом вроджені лімфоїдні клітини групи 2 під впливом тимусного стромального лімфопоетину, IL-25 та IL-33 викликають диференціювання клітин Th2, ініціюють виникнення гострих та хронічних форм АЗ [26,37]. Повторний вплив алергену на сенсibiliзований організм призводить до перехресного зшивання специфічного IgE, пов'язаного з рецептором FcεRI, на тучних клітинах і базофілах та вивільнення медіаторів запалення. Таким чином, відбувається активація алерген-специфічних Th2 клітин пам'яті, яка супроводжується інфільтрацією із накопиченням великої кількості IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 у дермі при АД і в підслизовій дихальних шляхів у пацієнтів з БА [37]. Підвищений рівень IgE та еозинофілія індукують пошкодження тканин, збільшення вироблення слизу та гіперреактивність бронхів при БА. Крім того, зазнає змін мікробіом шкіри, зменшується експресія філагрину, прискорюючи порушення бар'єрної функції шкіри при АД [26,37]. IL-31 подразнює сенсорні нерви, що призводить до вираженого свербіжжю. Алерген-специфічні клітини пам'яті Th2 активують швидку імунну відповідь, проникаючи у шкіру, провокують загострення АД, а потім із кровотоком поширюються до віддалених органів [37].

**Діагностика та лікування.** На сьогодні існують міжнародні та національні настанови для проведення верифікації діагнозу та лікування АЗ. Лікування АЗ передбачає застосування елімінаційних заходів, фармакологічних препаратів, проходження навчальних програм та алерген-специфічної імунотерапії при доведеному IgE-залежному механізмі розвитку АЗ.

Профілактика і своєчасне лікування АЗ на ранніх стадіях відіграють важливу роль для якості життя пацієнтів і покращення перебігу інших атопічних розладів [37].

Діагностика та лікування БА проводяться згідно з наказом МОЗ України від 23 грудня 2021 р. № ГС 2021-2856 [39] і міжнародними рекомендаціями глобальної стратегії лікування та профілактики БА GINA (Global Initiative for Asthma), 2023 [13]. Для лікування БА в дітей розроблена покрокова терапія відповідно віку: до 6 років використовуються чотирикроковий підхід, з 6 років — п'ятикроковий під-

хід рекомендацій та дозування медикаментозних препаратів залежно від ступеню тяжкості та контролю БА. Для базисної терапії БА використовуються  $\beta_2$ -агоністи короткої та тривалої дії, інгаляційні кортикостероїди, антагоністи лейкотрієнових рецепторів [13,39]. Відомо, що БА краще піддається лікуванню із досягненням контролю БА при одночасному лікуванні супутнього АР [37].

Для верифікації діагнозу АР та призначення лікування створені рекомендації ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; Алергічний риніт і його вплив на астму) на основі GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; робоча група з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій) щодо фармакологічного лікування АР [4]. Фармакологічна терапія АР в дітей містить неседативні антигістамінні препарати, інтраназальні кортикостероїди, індивідуально підібрану алергенспецифічну імунотерапію [33,37].

Згідно з даними уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Атопічний Дерматит» встановлюють діагноз АД [40]. Медикаментозна терапія АД передбачає покроковий підхід із використанням емолієнтів, місцевого проти-запального лікування із застосуванням різної сили топічних глюкокортикостероїдів та інгібіторів кальциневрину, при рефрактерному перебігу — системної терапії, при доступності — біологічної терапії [40,46].

Для лікування ХА та еозинофільного езофагіту призначають дієтотерапію із виключенням продуктів, які стають причиною захворювання. Діагноз еозинофільного езофагіту встановлюється на основі даних ендоскопічного дослідження із біопсією із проксимального та з дистального відділів стравоходу [5,8]. Медикаментозна терапія еозинофільного езофагіту містить призначення інгібіторів протонної помпи, топічного проти-запального лікування із застосуванням суспензії будесоніду в дозі 1 мг/день, або флутиказону для прийому внутрішньо по 220 мг, або 440 мг чотири рази на

день, або 880 мкг (чотири затяжки) два рази на день (відповідно до віку) [8,17].

**Профілактика АЗ.** Профілактичне призначення елімінаційних дієт вагітним та жінкам під час лактації є небезпечним, може призвести до розладів харчування в мамі та в дитині і не перешкоджає розвитку АД та сенсibiliзації до харчових антигенів у дітей [22,23]. Тому елімінаційні дієти важливо підбирати індивідуально, з урахуванням даних анамнезу та результатів обстеження.

Низка сучасних наукових досліджень зосереджують увагу на використанні пробіотиків/пребіотиків/симбіотиків у профілактиці та лікуванні АЗ. Також пробіотики часто рекомендують вагітним жінкам із високим ризиком народження дитини з алергією та жінкам, які годують грудним молоком немовлят із високим ризиком розвитку алергії [2], але вплив та ефективність застосування даних препаратів із вищевказаною метою залишається суперечливими [10]. Хоча розглядається можливе використання модуляторів кишкової флори як допоміжного засобу саме для профілактики АД, але не інших форм АЗ [10].

Згідно з даними 32 рандомізованих контрольованих досліджень, додавання вітаміну D у раціон зменшує прояв симптомів АД та АР у дітей [21]. Призначення вітаміну D може знизити ризик загострення БА в дітей із концентрацією  $<10$  нг/мл 25(OH)D у сироватці крові [21].

## Висновки

Таким чином, існуючі дані наукової літератури свідчать, що поширеність АЗ у сучасних умовах має пандемічний характер. Серед даної патології найбільш поширеними в дітей залишаються АД, АР та БА. Гіпотеза механістичного пошкодження епітеліального бар'єру є вагомою в розвитку АЗ. АЗ, зокрема в дітей, можуть поєднуватися, створюючи мульти- та коморбідні стани, і обтяжують перебіг цих захворювань. Важливою є своєчасна діагностика АЗ, профілактика та індивідуально підібране лікування з метою контролю АЗ та підвищення якості життя дитячого населення.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/*Листопамыпа*

- Abdel-Gadir A, Stephen-Victor E, Gerber GK, Noval Rivas M, Wang S, Harb H et al. (2019). Microbiota therapy acts via a regulatory T cell MyD88/ROR $\gamma$ t pathway to suppress food allergy. *Nat Med.* 25(7): 1164–1174. doi: 10.1038/s41591-019-0461-z.
- Ahn K. (2023). The Effect of Prebiotics on Atopic Dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 15(3): 271–275. doi: 10.4168/aaair.2023.15.3.271.
- Bousquet J, Melén E, Haahtela T, Koppelman GH et al. (2023). Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: The ARIA-MeDALL hypothesis. *Allergy.* 78(5): 1169–1203. doi: 10.1111/all.15679.
- Bousquet J, Toumi M, Sousa-Pinto B et al. (2022). The Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) Approach of Value-Added Medicines: As-Needed Treatment in Allergic Rhinitis. 10–11: 2878–2888. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.020>.
- Buratynska AA, Umanets TR, Lapshin VF, Antipkin YuG. (2019). Eosinophilic esophagitis in children — current state of the problem. *Pediatrics Polska — Polish Journal of Paediatrics.* 94 (6): 373–378. <https://doi.org/10.5114/polp.2019.92971>.
- Celebi-Sozener Z, Ozdel-Ozturk B, Cerci P et al. (2022). Epithelial barrier hypothesis: effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 77: 1418–1449. doi: 10.1111/all.15240.
- Cephus JY, Gandhi VD, Shah R, Brooke Davis J, Fuseini H, Yung JA et al. (2021). Estrogen receptor- $\alpha$  signaling increases allergen-induced IL-33 release and airway inflammation. *Allergy.* 76(1): 255–268. doi: 10.1111/all.14491.
- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE et al. (2022). British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. 71: 1459–1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326.
- Dharma C, Lefebvre DL, Tran MM et al. (2018). Patterns of allergic sensitization and atopic dermatitis from 1 to 3 years: effects on allergic diseases. *Clin Exp Allergy.* 48(1): 48–59. doi: 10.1111/cea.13063.
- Fiocchi A, Cabana MD, Mennini M. (2022). Current Use of Probiotics and Prebiotics in Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 10(9): 2219–2242. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.038.
- Fontanella S, Frainay C, Murray CS, Simpson A, Custovic A. (2018). Machine learning to identify pairwise interactions between specific IgE antibodies and their association with asthma: a cross-sectional analysis within a population-based birth cohort. *PLoS Med.* 15(11): e1002691.
- Gandhi VD, Cephus JY, Norlander AE, Chowdhury NU et al. (2022). Androgen receptor signaling promotes Treg suppressive function during allergic airway inflammation. *J Clin Invest.* 132(4): e153397. doi: 10.1172/JCI153397.
- Global Initiative for Asthma. (2023). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Güngör D, Nadaud P, LaPergola CC, Dreibelbis C et al. (2019). Infant milk-feeding practices and food allergies, allergic rhinitis, atopic dermatitis, and asthma throughout the life span: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 109; Suppl 7: 772S–799S. doi: 10.1093/ajcn/nqy283. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 110(4):1041.
- Guttman-Yassky E, Zhou L, Krueger JG. (2019). The skin as an immune organ: tolerance versus effector responses and applications to food allergy and hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 144: 362–374. doi: 10.1016/j.jaci.2019.03.021.
- Han M, Rajput C, Hershenson MB. (2019). Rhinovirus attributes that contribute to asthma development. *Immunol Allergy Clin North Am.* 39(3): 345–359. doi: 10.1016/j.iac.2019.03.004.
- Hill, DA, Spergel JM. (2018). The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 120: 131–137. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.037.
- Khan SJ, Dharmage SC, Matheson MC, Gurrin LC. (2018). Is the atopic march related to confounding by genetics and early-life environment? A systematic review of sibship and twin data. *Allergy.* 73(1): 17–28. doi: 10.1111/all.13228.
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, Amin N, Mannent LP. (2021). Chronic Rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 9(3):1133–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.09.063>.
- Lemonnier N, Melen E, Jiang Y et al. (2020). A novel whole blood gene expression signature for asthma, dermatitis, and rhinitis multimorbidity in children and adolescents. *Allergy.* 75: 3248–3260. doi: 10.1111/all.14314.
- Li Q, Zhou Q, Zhang G, Tian X, Li Y, Wang Z et al. (2022). Vitamin D Supplementation and Allergic Diseases during Childhood. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 14(19): 3947. doi: 10.3390/nu14193947.
- Lowe A, Su J, Tang M, Lodge CJ, Matheson M, Allen KJ et al. (2019). Pebbles study protocol: A randomised controlled trial to prevent atopic dermatitis, food allergy and sensitisation in infants with a family history of allergic disease using a skin barrier improvement strategy. *BMJ Open.* 9: e024594. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024594.
- Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, Abramson MJ, Cranswick N, Robertson CF et al. (2018). A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: The pebbles pilot study. *Br. J. Dermatol.* 178: e19–e21. doi: 10.1111/bjd.15747.
- Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. (2020). Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 8(5): 1721–1724. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.036>.
- Niespodziana K, Stenberg-Hammar K, Papadopoulos NG et al. (2021). Microarray technology may reveal the contribution of allergen exposure and rhinovirus infections as possible triggers for acute wheezing attacks in preschool children. *Viruses.* 13(5). doi: 10.3390/v13050915.
- Pasha MA, Patel G, Hopp R, Yang Q. (2019). Role of innate lymphoid cells in allergic diseases. *Allergy Asthma Proc.* 40: 138–145. doi: 10.2500/aap.2019.40.4217.
- Rajput C, Han M, Ishikawa T, Lei J, Goldsmith AM, Jazaeri S et al. (2021). Rhinovirus C Infection Induces Type 2 Innate Lymphoid Cell Expansion and Eosinophilic Airway Inflammation. *Front Immunol.* 12: 649520. doi: 10.3389/fimmu.2021.649520.
- Rosario CS, Cardozo CA, Neto HJC, Filho NAR. (2021). Do gender and puberty influence allergic diseases? *Allergol Immunopathol.* 49(2): 122–125. doi: 10.15586/aei.v49i2.49.

29. Sahiner UM, Layhadi JA, Golebski K et al. (2021). Innate lymphoid cells: the missing part of a puzzle in food allergy. *Allergy*. 76(7): 2002–2016. doi: 10.1111/all.14776.
30. Sicherer SH, Sampson HA. (2018). Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 141(1): 41–58. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.003.
31. Skjerven HO, Rehbindler EM, Vettukattil R, LeBlanc M, Granum B, Haugen G et al. (2020). Skin emollient and early complementary feeding to prevent infant atopic dermatitis (preventadall): A factorial, multicentre, cluster-randomised trial. *Lancet*. 395: 951–961. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32983-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32983-6).
32. Sun Y, Meng Y, Ou Z, Li Y, Zhang M, Chen Y et al. (2022). Indoor microbiome, air pollutants and asthma, rhinitis and eczema in preschool children – A repeated cross-sectional study. *Environ Int*. 161: 107137. doi: 10.1016/j.envint.2022.107137.
33. Tenero L, Vaia R, Ferrante G, Maule M, Venditto L, Piacentini G et al. (2023). Diagnosis and management of allergic rhinitis in asthmatic children. *Journal of asthma and allergy*. 16: 45–57. <https://doi.org/10.2147/JAA.S281439>.
34. Tham EH, Leung DY. (2019). Mechanisms by which atopic dermatitis predisposes to food allergy and the atopic march. *Allergy Asthma Immunol Res*. 11(1): 4–15. <https://doi.org/10.4168/aaair.2019.11.1.4>.
35. Togias A, Gergen PJ, Hu JW et al. (2019). Rhinitis in children and adolescents with asthma: ubiquitous, difficult to control, and associated with asthma outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 143(3): 1003–1011.e1010.
36. Tohidinik HR, Mallah N, Takkouche B. (2019). History of allergic rhinitis and risk of asthma; a systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organ J*. 12(10): 100069. doi: 10.1016/j.waojou.2019.100069.
37. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. (2021). Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)*. 8(11): 1067. doi: 10.3390/children8111067.
38. Umanets TR, Buratynska AA, Tolkach SI, Stepanova LS, Matveeva SYu, Kondratenkova TV et al. (2020). Impact of risk factors in developing asthma combined with gastroesophageal reflux disease in children. *Medicni perspektivi*. 25(4): 121–127. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221399>.
39. Ministry of Health of Ukraine. (2021). Asthma in children. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care. Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 23, 2021 No. 2021–2856: 10–11. [Міністерство охорони здоров'я України. (2021). Бронхіальна астма у дітей. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 грудня 2021 р. № ГС 2021–2856: 10–11].
40. Ministry of Health of Ukraine. (2016). Atopic Dermatitis. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care. Order of the Ministry of Health of Ukraine of July 4, 2016 No. 670. [Міністерство охорони здоров'я України. (2016). Атопічний Дерматит. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 4 липня 2016 р. № 670].
41. Volosovets O, Beketova G, Berezenko V, Umanets T, Rechkina O, Mitjurajeva–Korneyko I et al. (2021). Allergic Rhinitis in Children of Ukraine: Transformation of Morbidity and Prevalence over the Past 24 Years. *Pediatrics. Eastern Europe*. 9; 3. [Волосовец АП, Бекетова ГВ, Березенко ВС, Уманец ТР, Речкіна ЕА, Митюрєва–Корнейко ІА. (2021). Аллергический ринит у детей Украины: трансформация заболеваемости и распространенности за последние 24 года. Педиатрия. Восточная Европа. 9; 3]. <https://doi.org/10.34883/Pl.2021.9.3.003>.
42. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen–Zaech S et al. (2018). Consensus–based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 32(5): 657–682. doi: 10.1111/jdv.14891.
43. Yang L, Fu J, Zhou Y. (2020). Research progress in atopic march. *Front. Immunol*. 11: 1907. doi: 10.3389/fimmu.2020.01907.
44. Yonezawa K, Haruna M, Matsuzaki M, Shiraishi M, Kojima R. (2018). Effects of moisturizing skincare on skin barrier function and the prevention of skin problems in 3-month-old infants: A randomized controlled trial. *J. Dermatol*. 45(1). 24–30. doi: 10.1111/1346-8138.14080.

**Відомості про авторів:**

**Буратинська Антоніна Анатоліївна** — д-р філос. з педіатрії, мол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0003-3790-0419>.

**Уманець Тетяна Рудольфівна** — д.мед.н., проф., гол.н.с. відділення захворювань органів дихання та респіраторних алергозів у дітей ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Адреса: м. Київ, вул. П. Майбороди, 8. <https://orcid.org/0000-0001-9058-7383>.

Стаття надійшла до редакції 13.12.2023 р.; прийнята до друку 12.03.2024 р.