



УДК 616.211-002-071-085-053.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718>

Крючко Т.О. , Ткаченко О.Я. , Щербак В.В. , Коленко І.О. , Бубир Л.М.   
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

## Сучасний стан проблеми діагностики та лікування алергічного риніту в педіатричній практиці

For citation: Zdorov'e Rebenka. 2021;16(5):375-383. doi: 10.22141/2224-0551.16.5.2021.239718

**Резюме.** Серед всіх алергічних захворювань у педіатричній практиці алергічний риніт посідає одне з найбільш вагомих місць серед патологій верхніх дихальних шляхів. Даний огляд присвячений проблемі сучасних принципів діагностики та лікування алергічного риніту в дітей на підставі аналізу літературних джерел із використанням електронних баз даних PubMed, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library. Алергічний риніт є важливою медико-соціальною проблемою сучасності, значення якого істотно збільшується протягом останніх років. Зростаюче число осіб, сенсibilізованих пилок, різноманітність симптомів та негативний вплив на якість життя пацієнтів роблять алергію на пилок однією з вагомих проблем педіатрії. Незважаючи на розробку міжнародних національних протоколів і клінічних рекомендацій, у багатьох країнах контроль за виявленням алергічного риніту в дітей залишається на недостатньому рівні. Тому необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, звертати увагу як на назальні, так і на екстраназальні симптоми захворювання, враховувати всі патогномонічні діагностичні аспекти, оскільки гіподіагностика даного алергологічного захворювання призводить до неадекватної терапії, розвитку ускладнень, формування більш тяжких форм атопії та зниження якості життя в дітей загалом. Останнім часом з'являється все більше даних про необхідність персоналізованого підбору найбільш ефективної терапії алергічного риніту в дітей. Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадіанного молекулярного годинника в дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів може дозволити детально охарактеризувати механізм регуляції алергічного запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів й оцінити роль досліджуваних циркадіанних генів у розвитку алергічних захворювань, зокрема алергічного риніту. У подальшому дані дослідження можуть стати альтернативою для покращення контролю за перебігом алергопатології та організації комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегій лікування і профілактики алергічного риніту в дітей.

**Ключові слова:** алергічний риніт; діти; лікування; циркадіанний молекулярний годинник; огляд

Понад 400 мільйонів осіб у світі страждають від симптомів алергічного риніту (АР), з яких близько 40 % спричинені його сезонними проявами [1]. Зростаюча кількість осіб, сенсibilізованих пилок, різноманітність симптомів сезонного алергічного риніту (САР) та негативний вплив на якість життя пацієнтів роблять алергію на пилок однією з вагомих проблем педіатрії. На сьогодні пилок є одним із провідних аероалергенів у світі й основною причиною алергічних захворювань, особливо в розвинених країнах [2]. На сьогодні офіційно описані 987 різних алергенів, з яких 195 зареєстро-

вані як рослинні алергени (<https://www.allergen.org>, 1 квітня 2020 р.).

Поширеність АР у всьому світі широко відрізняється в різних країнах та регіонах, оскільки спектр алергенів та обтяжуючі фактори залежать від середовища проживання. Поширеність даного захворювання демонструє тенденцію до його зростання у всьому світі, особливо серед дітей шкільного віку, що не лише сприяє формуванню хронічної алергічної патології, а й збільшує витрати на медичне обслуговування пацієнтів [3].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Крючко Тетяна Олександрівна, доктор медичних наук, професор, завідувача кафедрою педіатрії № 2, Вищий державний навчальний заклад України «Полтавський державний медичний університет», вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; тел./факс: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com

For correspondence: Tatyana Kruchko, MD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Poltava State Medical University", Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com

Full list of authors information is available at the end of the article.

За результатами оцінки міжнародного дослідження ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), поширення АР серед дітей шкільного віку встановлено на рівні 42,1 % досліджуваної популяції, найнижчі показники зареєстровані в Грузії та Албанії, де АР був діагностований у кожної 5-ї дитини, а найвищі показники — в Бразилії, Чилі та в Ірландії — у кожної 2-ї [4]. Проте до сьогодні дійсна частота захворювання залишається невизначеною, оскільки не враховуються особи, які займаються самолікуванням або не мають підтвердженого діагнозу [5].

На сьогодні в Україні також відсутні вірогідні статистичні дані щодо поширеності АР серед дітей різних вікових категорій. Усе частіше акцентується увага на тому, що дані офіційної статистики з кількості звернень до лікувально-профілактичних закладів не завжди відображають істинну поширеність захворювання і не збігаються з епідеміологічними дослідженнями, оскільки не враховується кількість осіб, які не звернулися за медичною допомогою, і тих, у кого алергічний риніт не був своєчасно та правильно діагностований [6]. Згідно з окремими вітчизняними епідеміологічними дослідженнями, поширеність АР серед дітей у деяких регіонах коливається від 19,31 % у Вінницькій області [7] до 28 та 46 % у Харківському і Київському регіонах відповідно [8].

При тяжкому перебігу АР супутні патологічні стани дихальних шляхів характеризують складну мультиморбідність даного захворювання [9]. Досить часто АР є частиною системного запального процесу, пов'язаного з іншими алергічними станами, включаючи такі, як алергічний кон'юнктивіт та бронхіальна астма (БА). На сьогодні чітко доведено, що вища поширеність астми виявляється серед тих, хто страждає від тяжкого АР. Понад три чверті дітей, хворих на астму, мають АР, що обумовлено неконтрольованим її перебігом [10].

Клінічна картина АР не лише характеризується типовими назальними симптомами, а й призводить до розвитку втоми, недостатньої концентрації уваги, зменшення швидкості сприйняття інформації, погіршення короткочасної, довготривалої пам'яті та результатів успішності [11–13]. Також дана патологія впливає як на фізичне здоров'я, так і на психологічне, що безпосередньо пов'язано з впливом алергенів [14]. Крім того, симптоми помірного та тяжкого АР значно погіршують тривалість та якість сну, що призводить до денної сонливості, депресії, відчуття тривоги, зниження працездатності, що суттєво порушує дозвілля дитини, когнітивні функції, які негативно відображаються на загальному самопочутті, емоційному стані дитини і мають несприятливий вплив на якість життя загалом [15, 16]. Порушення носового дихання призводить до розвитку додаткових екстраназальних симптомів, що обумовлено порушенням нормального відтоку крові і лімфи від головного мозку, наслідком чого є поява головного болю, хропіння, а в деяких випадках — навіть зупинки дихання в дітей під час сну [17].

Хвороба дитини також обумовлює напружену атмосферу в родині, причому батьків турбують не стільки прояви АР, скільки психологічний стан дитини, депре-

сія та її роздратованість. Деякі дослідження повідомляють про 2-кратне збільшення ризику розвитку панічного розладу в пацієнтів, тоді як зниження працездатності пов'язане не лише з вираженими назальними симптомами, а і з депресивним станом дитини [18, 19].

На сучасному етапі пошуку шляхів раціонального ведення хворого оцінка якості життя в дітей з АР є одним із головних завдань, що постає перед лікарем на етапі визначення ступеня тяжкості захворювання, а в подальшому — контролю ефективності проведеної терапії. Основним інструментом для визначення якості життя є опитувальники, що містять цілий перелік питань, відповідаючи на які хворий може надати максимально вичерпну інформацію про свій стан здоров'я та анамнез життя. Існує велика кількість опитувальників, які розрізняються за віком та широко застосовуються в медичних закладах, однак у клінічній практиці найбільш часто використовують такий опитувальник, як Rhinoconjunctivitis and Rhinitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) та його модифікації: Mini-RQLQ, RQLQ-children, RQLQ-adolescents, Nocturnal Rhinitis Quality of Life Questionnaire (NRQLQ), ESPRINT and mini-ESPRINT questionnaire, Rhinasthma, Pediatric Allergic Disease Quality of Life Questionnaire (PADQLQ), Rhinitis Outcome Questionnaire [20].

Важливим аспектом є те, що алергічний риніт — це захворювання, що знаходиться на стику багатьох спеціальностей. Своєчасність встановлення діагнозу залежить не тільки від рівня професійної підготовки лікарів із напрямку алергології та імунології, а й фахівців загальної практики (педіатри, сімейні лікарі), основне завдання яких полягає у своєчасному виявленні легких форм захворювання і швидкому направленні хворих у спеціалізовані лікувально-профілактичні заклади. Досить часто маршрут пацієнта лежить через отоларинголога, який виключає хірургічну патологію верхніх дихальних шляхів, діагностує та лікує супутню лор-патологію, призначає симптоматичне лікування, проте не завжди направляє для подальшого моніторингу до лікаря-алерголога, який, зі свого боку, відіграє вирішальну роль у веденні пацієнтів з АР. Мультидисциплінарний підхід щодо ведення пацієнтів з АР сьогодні є надзвичайно актуальним, тому своєчасна діагностика даного захворювання є важливим завданням для клініцистів.

Сьогодні ми живемо в епоху пандемії COVID-19 та періодичних локдаунів, що стало справжнім випробуванням як для лікарів, так і для пацієнтів. Головною проблемою залишається дотримання протиепідемічних заходів при відвідуванні лікувального закладу, адже батьки занепокоєні як власною безпекою, так і безпекою своєї дитини. Це призводить до відтермінування візиту до лікаря, особливо якщо пацієнт безпосередньо проживає в області та має обмеження в період локдауну, не маючи змоги відвідати лікаря-алерголога. В умовах сьогоднішнього всі дані фактори набувають неабиякої актуальності та спонукають нас до перифікованого підходу у веденні пацієнтів з АР.

Однією з причин того, що алергічний риніт верифікується здебільшого із запізненням, є те, що поява

назальних симптомів насамперед розцінюється як прояв гострої респіраторної вірусної інфекції, особливо в дітей дошкільного віку [21]. Це обумовлено особливостями імунного реагування організму, зниженням бар'єрної функції слизової оболонки дихальних шляхів, що полегшує фіксацію і швидке проникнення вірусів та алергенів. Але разом із тим гострі респіраторні вірусні інфекції, що рецидивують, самі створюють умови для запуску алергічних реакцій, насамперед в осіб з обтяженим алергологічним анамнезом, сприяють ранньому старту алергічного риніту, а в подальшому провокують його загострення та більш тяжкий торпідний перебіг. Схожу клінічну симптоматику можуть мати інші стани, такі як аденоїдит, викривлення носової перегородки, назальний поліпоз, синусит, отит, гастроєзофагеальний рефлюкс, перепади температури повітря, тому АР слід завжди розглядати через призму диференціальної діагностики з ними, не забуваючи про його коморбідність [9].

Верифікація діагнозу «алергічний риніт» повинна базуватися насамперед на детальному зборі скарг та анамнезу, фізикальному огляді, оцінці клінічних симптомів, а також ретельному алергологічному обстеженні хворого. З метою скринінгового відбору пацієнтів сьогодні ми маємо змогу використовувати програму онлайн-тестування *AllergoScope*, що знаходиться у вільному доступі в інтернет-мережі. Даний тест не є фінальним у встановленні кінцевого діагнозу, але він дозволяє автоматизувати процес збору анамнезу, аналізує дані історії хвороби і дає попередні рекомендації щодо алерготестування, у тому числі за допомогою методів молекулярної алергодіагностики.

На сьогодні для покращення діагностики та моніторингу даного захворювання серед різних вікових груп широко використовується опитувальник *SARAT*, що призначений для оцінки клінічного статусу пацієнта одночасно з АР та БА за останні 4 тижні [22]. Існує дві версії: перша — *SARAT10*, що самостійно заповнюють пацієнти віком старше 12 років (оскільки він був розроблений для дорослих та підлітків), та друга — *SARATKids*, що застосовують серед учасників віком 6–12 років і заповнюють разом із батьками [23, 24].

Також за кордоном швидко розвивається сигнальна мережа *MACVIA-ARIA*, що зареєстрована під назвою *MACVIA-ARIA Sentinel Network* і є координатором пацієнта та технології зв'язку на основі програми мобільного телефону як при АР, так і при БА. *MASK* (*Mobile Airways Sentinel Network*) — це додаток, що встановлюється на мобільному пристрої в пацієнта і набуває широкої популярності та може бути серйозним інструментом визначення впливу захворювання на загальний стан пацієнта. Існує декілька додатків для АР та БА. *MASK* запропонував безкоштовний додаток для мобільних телефонів *Allergy diary* («Щоденник алергії»), який запущений у 23 країнах із використанням візуальної аналогової шкали (*ВАЗШ*; *VAS* — *visually analogov scale*) для оцінки контролю риніту та погіршення працездатності, а також оцінки терапевтичних схем й отримання детальної інформації про результати лікування, що дозволяє розрізнити призначені препа-

рати, які включені до протокольного лікування кожної країни [25]. За даними IV Національного конгресу з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, що пройшов 19–21 травня 2021 року в м. Чернівцях, планується також запровадження *MASK* в Україні, адже мобільні технології можуть покращити самоменеджмент пацієнта.

Важливим етапом у діагностиці АР є специфічне алергологічне обстеження, що зрештою верифікує діагноз та має на меті визначення спектра причинно-значущих алергенів. Дане дослідження може проводитись як шляхом алергодіагностики *in vivo*, так і методом лабораторної діагностики (*in vitro*). Специфічна алергологічна діагностика складається зі шкірного тестування (скаріфікаційне тестування, аплікаційна проба, прик-тест, внутрішньошкірні проби) та провокаційного тесту з алергенами. Серед усіх варіантів шкірного алерготестування основним методом у клінічній рутинній практиці є використання прик-тесту [26]. Він найбільш економічний та безпечний, оскільки при його проведенні витрачається менша кількість алергенів порівняно зі скаріфікаційним тестом. Отримані позитивні результати шкірних проб є підтвердженням сенсibilізації організму до відповідних алергенів, проте в деяких випадках можуть не збігатися з клінічними проявами САР, що пов'язано з латентним перебігом захворювання. Тому робити певні висновки після шкірного тестування можна, лише зіставляючи результати з даними алергологічного анамнезу. Крім того, інформативність шкірних тестів залежить від багатьох факторів, у зв'язку з чим можливі як хибно-позитивні, так і помилково негативні результати [27]. Також існують протипоказання для здійснення шкірного алерготестування, а саме: ранній дитячий вік, загострення алергічного захворювань, період загострення хронічної патології, гострі респіраторні вірусні інфекції, анафілактичний шок в анамнезі, автоімунні захворювання в стадії загострення, первинні імунодефіцитні стани, злоякісні новоутворення. Шкірне тестування проводиться лише лікарем-алергологом у спеціалізованих медичних установах і має низку переваг (специфічність, доступність, наглядність, низька вартість) та недоліків (наявність протипоказань, напівкількісний метод оцінки, необхідність відміни протипоказань препаратів перед дослідженням, ризик провокації анафілаксії, обмежена кількість тестів, які можна провести одночасно).

При неможливості здійснення шкірного алерготестування доцільне проведення лабораторної алергодіагностики (*in vitro*) — визначення загального та алергенспецифічного IgE в сироватці крові. Молекулярна алергодіагностика дозволяє виявити як мажорні, так і мінорні причинно-значущі алергени, провести диференціальну діагностику алергічних і неалергічних захворювань, виявити приховану сенсibilізацію, проводити моніторинг алергенспецифічної імунотерапії [28]. Даний метод є досить дорогим, проте має значні переваги, насамперед безпечність для пацієнта, відсутність контакту з алергеном, можливість діагностики під час загострення захворювання, відсутність

необхідності відміни призначеної терапії, виключена загроза розвитку тяжких реакцій під час проведення тестування, відсутність протипоказань, висока специфічність і чутливість методу, об'єктивний характер оцінки результатів, можливість кількісної оцінки, можливість виявлення при одному обстеженні великої кількості алергенів.

З метою диференціальної діагностики АР також проводять інструментальні та лабораторні методи обстеження: рентгенологічне дослідження та комп'ютерну томографію носа і його додаткових пазух, ендоскопічне дослідження порожнини носа, передню риноскопію, цитологічне і бактеріологічне дослідження виділень із носа, біоптатів слизової оболонки тощо. При цитологічному дослідженні мазка-відбитка зі слизової оболонки носа в період загострення АР спостерігається підвищений вміст еозинофілів. Проте поява еозинофілів у назальному секреті можлива при інших захворюваннях (БА, неалергічний риніт з еозинофільним синдромом, поліпи носа).

Достатньо серйозним аспектом залишається належне дотримання лікарських рекомендацій. Навіть при адекватній діагностиці з виявлення значимого алергену і добре підібраній комплексній терапії важливо, щоб пацієнт щодня вживав необхідні препарати в зазначених дозах протягом усього періоду лікування. Клінічна оцінка та впровадження алгоритму ведення, що визначає конкретні фактори ризику та детермінанти прихильності до лікування, можуть сприяти поліпшенню контролю симптомів та якості життя. Крім того, необхідно враховувати психологію дитини та її батьків, оскільки вони часто недооцінюють свій стан і відкладають відповідне лікування. Більше того, самолікування симптомів АР є загальним явищем, коли більшість пацієнтів у зв'язку з недостатнім усвідомленням серйозності проблеми намагаються самостійно контролювати перебіг захворювання, шукаючи інформацію в інтернет-мережі та мало взаємодіючи зі своїм лікарем [29].

Лікування повинне проводитися в амбулаторних умовах із дотриманням індивідуальних засобів безпеки та з урахуванням індивідуальних особливостей дитини. Здебільшого лікарі призначають стандартне протокольне лікування, але, на жаль, пацієнти не завжди дотримуються рекомендацій. За даними зарубіжних науковців, комплаєнс між лікарем та пацієнтом з АР залишається досить низьким, що є ще однією невирішеною проблемою [30]. Відповідно до сучасних рекомендацій Європейської академії алергології і клінічної імунології (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) та міжнародної асоціації ARIA, лікування АР включає освітні програми пацієнтів, елімінаційні заходи, фармакотерапію (базисну та симптоматичну) та патогенетичне (алергенспецифічна імунотерапія — АСИТ) лікування.

Першочерговим кроком є освіта пацієнта. Більше того, батьки потребують консультацій щодо того, як із часом може розвиватися захворювання у їх дитини. Вони повинні отримати повну інформацію щодо характеру захворювання, ймовірності його прогресування, а також необхідності належної та своєчасної

терапії. Крім того, пацієнтів потрібно ознайомлювати з правилами застосовуваних препаратів та розвіювати побоювання щодо їх безпеки. Детальне пояснення щодо цілей проведеного лікування, очікуваного ефекту терапії, рекомендацій щодо дотримання встановленого режиму, а також постійне динамічне спостереження можуть підвищити комплаєнс між лікарем й пацієнтом та його батьками. Завдяки спільним зусиллям можливо швидко досягти бажаних результатів щодо покращення стану хворого з АР та зменшення проявів захворювання.

Другим кроком є елімінаційна терапія причинно-значущих алергенів. Вона включає усунення «винного» алергену або часткове зменшення контакту з ним та повсякденне використання іригаційної терапії. Рутинне застосування зволожуючих та гігієнічних заходів у вигляді носового душу, в основі якого лежить промивання або зрошення носової порожнини сольовими розчинами з лікувальною або профілактичною метою, значно покращує самопочуття дитини [31]. Зрештою, при дотриманні всіх практичних рекомендацій лікаря і правил перебування на вулиці та вдома, які постають перед дитиною та її батьками, значно покращується якість життя хворого.

Третім кроком є правильний вибір фармакотерапії для пацієнтів з АР згідно з рекомендаціями ARIA за 2020 р., що направлена на контроль захворювання і залежить від низки чинників: вираженості та тяжкості симптомів, мультиморбідності, віку пацієнта та його вподобань, ефективності та безпечності поточного лікування, швидкості початку ефекту від терапії, анамнестичної відповіді на лікування, впливу на якість сну та працездатності, можливості самоменеджменту, використання ресурсів охорони здоров'я. Рекомендації протокольної ступінчастої терапії, розроблені для підвищення або зниження рівня лікування АР на основі контролю симптомів, що оцінюються за допомогою візуальної аналогової шкали, яка була включена в національні клінічні рекомендації ARIA (рис. 1А, Б), дозволяють валідизувати контрольованість перебігу АР [32].

Четвертим вирішальним кроком у лікуванні алергічного риніту є АСИТ, що призначається дітям із середньотяжким та тяжким АР, який не піддається контролю фармакотерапії. З її допомогою можна досягти стійкої ремісії захворювання. Вона полягає у введенні в організм пацієнта поступово зростаючих доз причинно-значимих алергенів у вигляді ін'єкційних, пероральних та сублінгвальних форм. За останніми зарубіжними даними, вірусна інфекція не впливає на ефективність даної терапії та може бути продовжена в умовах пандемії COVID-19 [33]. Також відзначено, що не бажано розпочинати АСИТ під час пандемії, що пов'язано із запобіганням контактам, для зменшення ризику розвитку вірусної інфекції. Переривання терапії рекомендовано в разі позитивного ПЛР-тесту та верифікованої інфекції. Таким чином, у період існування пандемії при веденні пацієнтів лікар повинен персоніфіковано підходити до лікування кожного окремого хворого.

Незважаючи на дотримання всіх настанов протокольного лікування дітей з АР у клінічній практиці

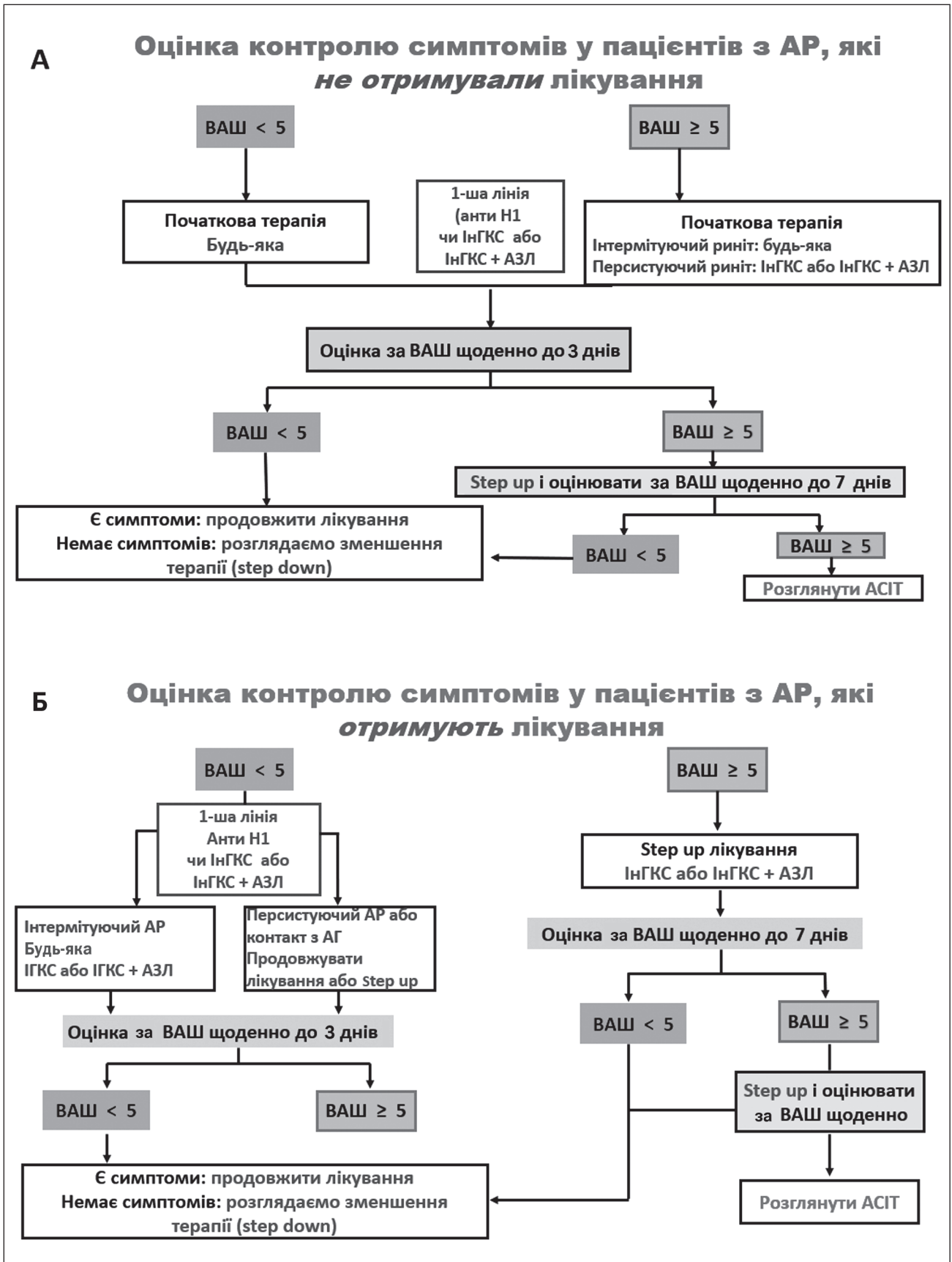


Рисунок 1. Алгоритм вибору фармакотерапії в підлітків і дорослих із застосуванням ВАШ, за даними АRIA 2020 [32]

Примітка: розгляньте ІНГКС + АЗЛ, якщо попереднє лікування неефективне (анамнез).

періодично з'являються пацієнти, які не піддаються рекомендованій терапії. Вони потребують персоналізованого плану лікування та подальшого ведення. На сьогодні перспективним напрямком в галузі охорони здоров'я, що швидко розвивається, є хрономедицина, головний принцип дії якої полягає в оптимальній координації часу терапії та дозування препарату. Слід зазначити, що найбільша ефективність від лікування досягається в тому разі, якщо ліки діють тоді, коли структура-мішень найбільш чутлива [34]. Галузь хронофармакології використовує дані концепції для використання терапії синхронно з біологічними ритмами — це може бути більш корисним, ніж звичайний спосіб лікування [35].

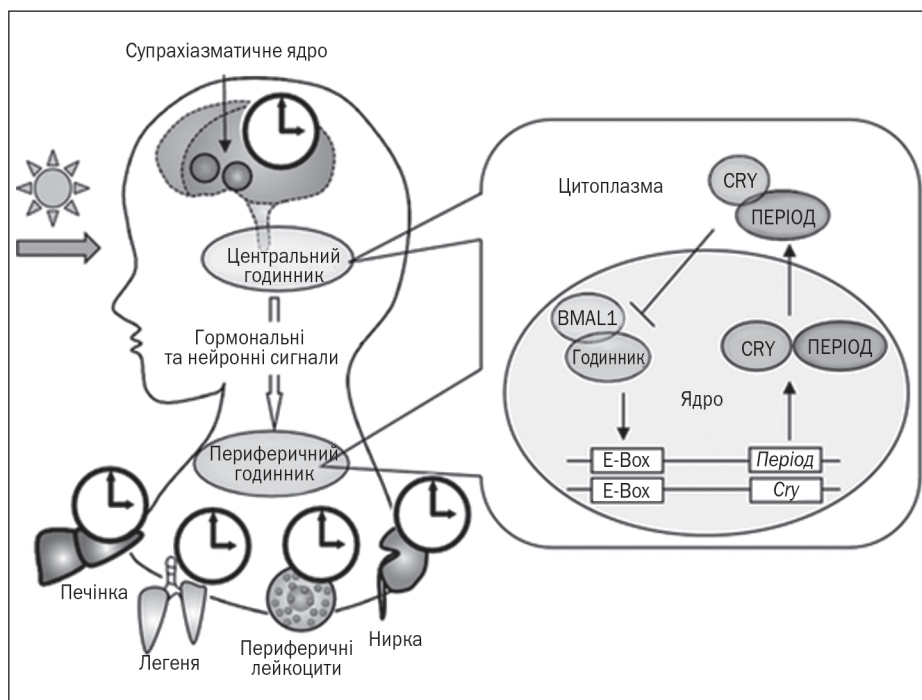
Із урахуванням складного патомеханізму розвитку алергічних реакцій достатньо важливим є поглиблене вивчення молекулярних механізмів у регуляції циркадіанних ритмів, які є відносно новим науковим напрямком, що розкривають значимі перспективи в діагностиці та лікуванні багатьох захворювань, включаючи алергопатологію [36, 37]. Нещодавні дослідження почали виявляти, що внутрішня система хронометражу, яка називається циркадіанним годинником, відіграє ключову роль у часовій регуляції алергічної реакції [38]. З огляду на даний факт порушення циркадіанних механізмів суттєво впливає на часовий профіль, інтенсивність та сприйнятливості до алергічних реакцій [39]. Саме тому алергічні захворювання можуть стати ефективною мішенню для застосування хронотерапії, тобто досягнення максимальної ефективності під час призначення лікування з урахуванням циркадіанних ритмів та мінімізації побічних ефектів. Такий підхід дозволить враховувати годинникові модифікатори для оптимізації терапевтичних заходів у пацієнтів з АР [40, 41].

Циркадні ритми — це ендogenousні 24-годинні варіації, які зустрічаються практично у всіх фізіологічних процесах, є автономними та самостійними. Вони генеруються циркадними годинниками, розташованими в більшості типів клітин, у тому числі імунної системи. Був визнаний зв'язок між молекулярними циркадіанним годинником та імунною системою. Це глибоко впливає на клітинні функції, добовий ритм синтезу та вивільнення цитокінів, хемокінів, включаючи фагоцитоз, міграцію до запаленої або інфікованої тканини, цитолітичну активність та проліферативні реакції [42].

Дослідження молекулярних механізмів, які покладені в основу циркадіанних ритмів та епігенетичних аспектів, були відзначені Нобелівською премією у 2017 році [43]. Усі фізіологічні та біохімічні процеси в організмі людини знаходяться під молекулярно-генетичним контролем циркадної системи (рис. 2), що складається як із центрального, так і периферичного годинників, які використовують один і той же молекулярний механізм. На сьогодні відомо, що загальний принцип роботи системи біологічного годинника заснований на взаємодії систем оберненого зв'язку транскрипції, трансляції білків та представлений широким спектром генів, експресованих із 24-годинним ритмом [38]. Відомо дев'ять основних генів, що регулюють циркадіанні ритми, до яких належать *Bmal1*, *Clock*, *Per1*, *Per2*, *Per3*, *Cry1*, *Cry2*, ген *Timless* та *Npas2*.

Циркадний ритм людини також залежить від секреції мелатоніну, що є нейрогуморальним фактором біологічного годинника та відіграє важливу роль на різних його рівнях [44]. Під час нормальної циркадної фази тьмяне світло викликає підвищення рівня мелатоніну, приблизно за 2 год до настання сну, а на світанку рівень знижується, що сприяє пробудженню. Природне яскраве світло — найпотужніший модифікатор циркадного циклу. Установлено, що циркадні ритми мелатоніну та кортизолу слини порушені в пацієнтів з АР [40]. Таким чином, добовий ритм нерозривно пов'язаний із патофізіологією алергічних захворювань, хоча точні механізми залишаються недостатньо вивченими. Інтенсивність симптомів та тяжкість самого алергічного процесу демонструють 24-годинну варіабельність багатьох імунологічних та алергічних захворювань, включаючи бронхіальну астму, алергічний риніт, atopічну екзему та хронічну кропив'янку.

Отримані зарубіжними науковцями висновки підкреслюють інтегративну роль циркадних ритмів у фізіології людини [44]. Змінні роботи та подорожі через часові пояси, а також штучне світло створюють нові



**Рисунок 2. Схематичне зображення циркадної годинникової системи (Nakao A., 2015)**

загрози для здоров'я, порушуючи циркадні ритми. Це супроводжується зміною тривалості та якості сну, що є одним з основних факторів, які визначають якість життя пацієнтів. Розлади в організмі, що виникають внаслідок неузгодженості між сформованими циркадними ритмами і новим режимом праці і відпочинку, призводять до розвитку десинхронозу. Дослідження даних відхилень становить напрямок хрономедицини — хронопатологію, у якій галузь хронофармакології використовує дані концепції для призначення терапії синхронно з біологічними ритмами [45]. Пацієнти також можуть зменшити тяжкість симптомів АР, підтримуючи режим сну та пристосовуючи графік прийому ліків до свого хронотипу [40], оскільки режим дня, як правило, індивідуальний.

Симптоми та лабораторні показники алергічних захворювань, таких як АР, БА та хронічна кропив'янка, мають помітні циркадні варіації. Так, наприклад, у більшості хворих на алергічний риніт та астму симптоми погіршуються протягом ночі або рано-вранці, тим самим порушують сон та спричиняють зниження денної активності, або рано-вранці, коли спостерігається посилення назальних симптомів — так звана «ранкова атака» [38]. При цьому реактивність базофілів показує щоденні коливання залежно від активності цілодобових годин, що частково може пояснити тимчасові коливання симптомів при АР, що залежать від часу доби [46].

Науковцями було з'ясовано, що інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС) сприяють зсуву в часі ритму гена *Per2* в слизовій оболонці носа миші в період найбільшої дії сироваткових ГКС [47], що свідчить про те, що циркадний ритм ендogenous глюкортикостероїдів регулює носовий периферичний годинник [48]. Узагальнюючи дані висновки, можна сказати, що з метою досягнення максимального клінічного ефекту пацієнти з АР повинні приймати назальні стероїди ввечері [41].

Дослідники також припускають, що симптоми АР можуть посилюватися через нерегулярний час прийому їжі, що може призвести до впливу на організм ІgE/тучних клітин. Якщо пацієнти дотримуються режиму харчування, це може допомогти в регулюванні годинника тучних клітин і зменшити загострення АР [44].

Гени годинника в кінцевому результаті контролюють широкий спектр циркадних ритмів, що беруть участь у фізіології. Хронотерапія особливо актуальна, коли ризик або інтенсивність симптомів захворювання з часом передбачувано змінюються. Ефективність та токсичність кількох препаратів варіюють залежно від часу дозування. На такі хронофармакологічні явища впливає не тільки фармакодинаміка, але й фармакокінетика ліків [49]. Подібним чином було досліджено багато класів ліків для хронотерапії БА [38, 42]. У результаті отримані дані дозволяють припустити, що вивчення молекулярних механізмів циркадного годинника при АР сприятиме розробці нових стратегій профілактики та лікування даного захворювання.

На підставі вищенаведеного можна зробити висновки про те, що АР є важливою медико-соціальною

проблемою сучасності, значення якого істотно зростає протягом останніх років. Тому необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів, звертати увагу як на назальні, так і на екстраназальні симптоми захворювання, враховувати всі патогномонічні діагностичні аспекти, оскільки гіподіагностика даного алергологічного захворювання призводить до неадекватної терапії, ускладнень і подальшого формування більш тяжких форм atopії та зниження якості життя в дітей загалом.

Поглиблене вивчення патогенетичної ролі циркадного молекулярного годинника в дітей із сезонним алергічним ринітом за допомогою інформативних молекулярно-генетичних методів може дозволити детально охарактеризувати циркадний механізм регуляції алергічного запалення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [38]. У подальшому дані дослідження можуть являти собою альтернативу для покращення контролю за перебігом алергопатології та стати підґрунтям для організації комплексної системи моніторингу, розробки нових стратегій лікування і профілактики АР у дітей.

Таким чином, своєчасна верифікація алергічного риніту в дітей та контроль за перебігом захворювання за допомогою сучасних опитувальників є важливим інструментом для лікаря-клініциста в роботі з пацієнтом. Урахування всіх складних патогенетичних концепцій формування алергії, новітнього наукового напрямку вивчення молекулярних механізмів циркадного годинника дозволить покращити контроль симптомів хворого, стандартизувати діагностичні алгоритми та підвищити ефективність терапії.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

## References

1. Lake IR, Jones NR, Agnew M, et al. Climate Change and Future Pollen Allergy in Europe. *Environ Health Perspect.* 2017 Mar;125(3):385-391. doi:10.1289/EHP173.
2. Zuberbier T, Lötvall J, Simoens S, Subramanian SV, Church MK. Economic burden of inadequate management of allergic diseases in the European Union: a GA(2) LEN review. *Allergy.* 2014 Oct;69(10):1275-1279. doi:10.1111/all.12470.
3. Turner PJ, Kemp AS. Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health.* 2012 Apr;48(4):302-310. doi:10.1111/j.1440-1754.2010.01779.x.
4. Strózek J, Samoliński BK, Klak A, et al. The indirect costs of allergic diseases. *Int J Occup Med Environ Health.* 2019 Jun 14;32(3):281-290. doi:10.13075/ijomh.1896.01275.
5. Keith PK, Desrosiers M, Laister T, Schellenberg RR, Wasserman S. The burden of allergic rhinitis (AR) in Canada: perspectives of physicians and patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2012 Jun 1;8(1):7. doi:10.1186/1710-1492-8-7.
6. Okhotnikova OM. Difficulties in primary diagnosis and modern treatment options for allergic rhinitis in young children. *Zdorov'ja Ukrainy. Pediatrija.* 2021;(58):35. (in Ukrainian).
7. Zaikov SV, Hatska DO, Korytska IV. The allergens sensitization spectrum among children and teenagers with respiratory allergy in Vinnitsya region. *Asthma and allergy.* 2016;(4):25-29. (in Ukrainian).

8. Klymenko VA, Servetnyk AV. Etiological spectrum of spring pollinoses in Kharkiv region. *Actual Problems of the Modern Medicine*. 2016;16(4):121-125. (in Russian).
9. Pawankar R, Mori S, Ozu C, Kimura S. Overview on the pathomechanisms of allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2011 Oct;1(3):157-167. doi:10.5415/apallergy.2011.1.3.157.
10. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child*. 2015 Jun;100(6):576-582. doi:10.1136/archdischild-2014-306300.
11. Vandenas O, Vinnikov D, Blanc PD, et al. Impact of Rhinitis on Work Productivity: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug;6(4):1274-1286.e9. doi:10.1016/j.jaip.2017.09.002.
12. Blaiss MS, Hamnerby E, Robinson S, Kennedy-Martin T, Buchs S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents: A literature review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Jul;121(1):43-52.e3. doi:10.1016/j.anaai.2018.03.028.
13. Van Weissenbruch R, Klimek L, Giffy G, et al. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J Asthma Allergy*. 2020 Dec 2;13:633-645. doi:10.2147/JAA.S277734.
14. Brown T. Diagnosis and management of allergic rhinitis in children. *Pediatr Ann*. 2019 Dec 1;48(12):e485-e488. doi:10.3928/19382359-20191111-01.
15. Dass K, Petrusan AJ, Beaumont J, Zee P, Lai JS, Fishbein A. Assessment of sleep disturbance in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Apr;118(4):505-506. doi:10.1016/j.anaai.2016.12.022.
16. Loekmanwidjaja J, Carneiro ACF, Nishinaka MLT, et al. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Mar-Apr;84(2):178-184. doi:10.1016/j.bjorl.2017.01.008.
17. Lin SW, Wang SK, Lu MC, Wang CL, Koo M. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis: A nationwide, population-based cohort study. *PLoS One*. 2019 Feb 12;14(2):e0211547. doi:10.1371/journal.pone.0211547.
18. Hsieh MT, Liang SH, Yang YH, et al. Allergic rhinitis increases the risk of incident panic disorder among young individuals: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Affect Disord*. 2019 Jun 1;252:60-67. doi:10.1016/j.jad.2019.04.037.
19. Campbell AP, Hoehle LP, Phillips KM, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Depressed mood is associated with loss of productivity in allergic rhinitis. *Allergy*. 2018 May;73(5):1141-1144. doi:10.1111/all.13387.
20. Tkachenko OYA. Relevance of the studying quality of life indicator in children with allergic diseases. *Zdorov'e rebenka*. 2013;(51):151-155. doi:10.22141/2224-0551.8.51.2013.85057. (in Ukrainian).
21. Okhotnikova OM, Hlohush II. Allergic rhinitis and bronchial asthma in preschool children: the possibilities of modern therapy of comorbid diseases. *Sovremennaya Pediatriya*. 2017;(85):73-86. doi:10.15574/SP.2017.85.73. (in Ukrainian).
22. Gani F, Lombardi C, Barrocu L, et al. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin Mol Allergy*. 2018 Feb 2;16:4. doi:10.1186/s12948-018-0082-y.
23. Tosca MA, Del Barba P, Licari A, Ciprandi G, Asthma And Rhinitis Control Study Group. The Measurement of Asthma and Allergic Rhinitis Control in Children and Adolescents. *Children (Basel)*. 2020 May 7;7(5):43. doi:10.3390/children7050043.
24. Linhares DV, da Fonseca JA, Borrego LM, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATKids)--a prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014 Mar;25(2):173-179. doi:10.1111/pai.12218.
25. Bousquet J, Devillier P, Arnavielhe S, et al. Treatment of allergic rhinitis using mobile technology with real-world data: The MASK observational pilot study. *Allergy*. 2018 Sep;73(9):1763-1774. doi:10.1111/all.13406.
26. Okhotnikova OM, Gladush JuI, Bondarenko LV, et al. Allergic rhinitis in children: pressing issues of diagnosis and therapy. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija*. 2015;(80):26-36. (in Ukrainian).
27. Umanets TR, Matveeva SYu. Allergic rhinitis in children: to help the pediatrician. *Zdorov'e rebenka*. 2016;(73):137-140. doi:10.22141/2224-0551.5.73.2016.78313. (in Russian).
28. Naumova OO, Gogunskaya IV. The use of molecular allergodiagnosics to predict the effectiveness of ASIT and the severity of the course of cross-food allergy in patients with seasonal allergic rhinitis with sensitization to pollen of trees. *Klinichna imunologija. Alergologija. Infektologija*. 2017;(1-allergo):12-21. (in Ukrainian).
29. Lombardi C, Musicco E, Rastrelli F, Bettoncelli G, Passalacqua G, Canonica GW. The patient with rhinitis in the pharmacy. A cross-sectional study in real life. *Asthma Res Pract*. 2015 Jun 4;1:4. doi:10.1186/s40733-015-0002-6.
30. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
31. Kryuchko TA, Tkachenko OY, Vovk YA, Lukanin AV. An allergic rhinitis treatment: the way from an evidence to practical medicine. *Sovremennaya Pediatriya*. 2014;(61):83-86. (in Ukrainian).
32. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jan;145(1):70-80.e3. doi:10.1016/j.jaci.2019.06.049.
33. Klimek L, Jutel M, Akdis C, et al. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1546-1554. doi:10.1111/all.14336.
34. Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, Rand DA, Lévi FA. Systems Chronotherapeutics. *Pharmacol Rev*. 2017 Apr;69(2):161-199. doi:10.1124/pr.116.013441.
35. Moitra S, Haldar P, Moitra S. Individual chronotype may confound asthma symptoms and therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Feb 1;199(3):392. doi:10.1164/rccm.201809-1630LE.
36. Nakao A. Circadian Regulation of the Biology of Allergic Disease: Clock Disruption Can Promote Allergy. *Front Immunol*. 2020 Jun 12;11:1237. doi:10.3389/fimmu.2020.01237.
37. Kaidashev IP. The role of the molecular clock of circadian rhythms in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Endokrynologia*. 2020;25(2):158-170. doi:10.31793/1680-1466.2020.25-2.158. (in Ukrainian).
38. Nakao A, Nakamura Y, Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction. *Allergy*. 2015 May;70(5):467-473. doi:10.1111/all.12596.
39. Waggoner SN. Circadian Rhythms in Immunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jan 10;20(1):2. doi:10.1007/s11882-020-0896-9.
40. Bujara S. Telling Time by Asthma, Allergy Symptom Severity. Available from: <https://www.pulmonologyadvisor.com/home/topics/allergies/telling-time-by-asthma-allergy-symptom-severity/2/>. Accessed: November 29, 2018.
41. Paganelli R, Petrarca C, Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin Mol Allergy*. 2018 Jan 10;16:1. doi:10.1186/s12948-018-0080-0.
42. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, Ray DW. The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2014 Jan;69(1):90-92. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203482.



43. *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017*. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/summary/>. Accessed: November 17, 2018.
44. Nakao A. Clockwork allergy: How the circadian clock underpins allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Oct;142(4):1021-1031. doi:10.1016/j.jaci.2018.08.007.
45. Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacological strategies focused on chrono-drug discovery. *Pharmacol Ther*. 2019 Oct;202:72-90. doi:10.1016/j.pharmthera.2019.05.018.
46. Ando N, Nakamura Y, Ishimaru K, et al. Allergen-specific basophil reactivity exhibits daily variations in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2015 Mar;70(3):319-322. doi:10.1111/all.12552.
47. Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, Fukuda S, Honma K, Honma S. Glucocorticoids Reset the Nasal Circadian Clock in Mice. *Endocrinology*. 2015 Nov;156(11):4302-4311. doi:10.1210/en.2015-1490.
48. Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1226-1235. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.052.
49. Dallmann R, Okyar A, Lévi F. Dosing-Time Makes the Poison: Circadian Regulation and Pharmacotherapy. *Trends Mol Med*. 2016 May;22(5):430-445. doi:10.1016/j.molmed.2016.03.004.

Отримано/Received 09.07.2021

Рецензовано/Revised 19.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.07.2021 ■

**Information about authors**

T.O. Kruchko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: drkryuchko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5034-4181>

O.Ya. Tkachenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: tkolga5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9976-6430>

V.V. Sherbak, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: sherbakviktoria@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-9268-6454>

I.O. Kolenko, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: stella556@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2124-4509>

L.M. Buby, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 2, State Higher Education Institution of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine; phone/fax: (0532) 60-64-91; e-mail: lyudmila.buby@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-9736-3593>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

T.O. Kruchko, O.Ya. Tkachenko, V.V. Sherbak, I.O. Kolenko, L.M. Buby  
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

### The current state of the problem with the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in pediatric practice

**Abstract.** Among all allergic diseases in pediatric practice, allergic rhinitis is one of the most common pathologies of the upper respiratory tract. This review deals with the problem of modern principles for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children based on the analysis of literature sources using electronic databases PubMed, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library. Allergic rhinitis is an important medical and social problem of our time the importance of which has increased significantly in recent years. The growing number of people sensitized to pollen, the variety of symptoms and the negative impact on the quality of life of patients make pollen allergy one of the major problems in pediatrics. Despite the development of international national protocols and clinical guidelines, in many countries the control of allergic rhinitis in children remains insufficient. Therefore, it is necessary to take into account the individual characteristics of patients, pay attention to both nasal and extranasal symptoms, consider all pathognomonic diagnostic

aspects, because the underdiagnosis of this allergic disease leads to inadequate therapy, complications, more severe atopy and reduced quality of children's life in general. Recently, there is growing evidence of the need for personalized selection of the most effective therapy for allergic rhinitis in children. In-depth study of the pathogenetic role of circadian molecular clock in children with seasonal allergic rhinitis using informative molecular genetic methods may allow characterizing in detail the mechanism of regulation of allergic inflammation of the upper airway mucosa and evaluating the role of circadian genes in the development of allergic diseases, in particular allergic rhinitis. In the future, these studies may become an alternative to improve control over the course of allergy and the organization of a comprehensive monitoring system, development of new strategies for the treatment and prevention of allergic rhinitis in children.

**Keywords:** allergic rhinitis; children; treatment; circadian molecular clock; review