

МІЖНАРОДНИЙ АЛЕРГОЛОГІЧНИЙ І РИНОЛОГІЧНИЙ КОНСЕНСУС: АЛЕРГІЧНИЙ РИНІТ (2023)

Огляд доказових даних і рекомендацій щодо класифікації, диференційної діагностики, епідеміології, чинників ризику та протективних чинників щодо розвитку алергічного риніту

Підготувала Ганна Гаврюшенко

За різними даними, алергічний риніт (АР) може траплятися в 5-50% населення в усьому світі. Рівень захворюваності на АР, тривалість і серйозність його перебігу, зважаючи на соціальні, екологічні та кліматичні зміни, демонструють тенденцію до зростання. Значна поширеність АР, його хронічний перебіг і множинні коморбідні стани, висока вартість лікування, а також негативний вплив на якість життя та працездатність пацієнтів ставлять АР на п'яте місце серед захворювань, що становлять найбільший соціоекономічний тягар для системи охорони здоров'я США. Тож подальше вивчення АР і впровадження доказових методик діагностики, лікування та профілактики цього захворювання є вкрай важливими. У цьому матеріалі, що є першим у серії публікацій, присвячених оновленому Міжнародному алергологічному та ринологічному консенсусу з питань АР (2023), представлено стислий огляд новітніх даних щодо класифікації, диференційної діагностики, епідеміології, чинників ризику та протективних чинників щодо розвитку АР.

■ ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА АР

АР – це IgE-опосередкована реакція гіперчутливості 1 типу, що виникає внаслідок впливу алергену на слизову оболонку носа сенсibilізованої людини. Класичні симптоми АР, як-от ринорея, закладеність/обструкція носа, свербіж у носі та чхання, є неспецифічними й можуть супроводжувати багато інших станів, не пов'язаних з алергією (стислі рекомендації щодо диференційної діагностики АР подано в таблицях 1-4).

Крім того, наявність АР має потужну асоціацію з подальшим розвитком астми. Це підтверджує теорію об'єднаних дихальних шляхів, згідно з якою в основі запальних захворювань верхніх і нижніх дихальних шляхів лежать подібні патофізіологічні механізми.

У різних публікаціях поширеність АР у світовій популяції коливається від 5 до 50% залежно від визначення АР, що використовується в дослідженні. Сенсibilізація до алергенів може бути визначена за допомогою шкірних тестів або виявлення алергеноспецифічних IgE *in vitro*, проте багато людей, які є сенсibilізованими до певних алергенів, не мають проявів алергії. Отже, кореляція сенсibilізації з наявністю клінічної симптоматики має вирішальне значення в діагностиці АР.

АР майже відсутній у немовлят і дітей раннього віку та найчастіше виникає в дітей шкільного віку, що пов'язано з гіперреактивною відповіддю Т-хелперів 2 типу в цьому віці. Частота захворюваності на АР у популяції зростає до настання дорослого віку. Первинний контакт з алергенами зумовлює в atopічних індивідуумів швидку продукцію алергеноспецифічних IgE. Подальша експозиція алергенів

у таких осіб спричиняє розвиток імунних реакцій негайного та відкладеного типів, що призводить до клінічних проявів АР. Імунні реакції негайного типу, як-от свербіж, закладеність носа та ринорея, виникають через лічені хвилини після повторного контакту з алергеном, тоді як реакції відкладеного типу, до яких належать гіпосмія, гіперреактивність, підсилення закладеності носа та ринореї, проявляються через 4-8 годин.

Згідно з традиційною класифікацією виокремлюють сезонний АР, асоційований із надвірними алергенами, як-от пилок, і цілорічний АР, що зумовлюється хатніми алергенами, до яких належать пилові кліщі й інші хатні комахи, а також лупа домашніх тварин. АР, спричинений пліснявими грибами, може бути як надвірним, так і хатнім. Проте, враховуючи кліматичні, екологічні зміни, а також випадки полісенситизації, дедалі частіше

клінічний перебіг АР не можна віднести до сезонного або цілорічного. Тому було запропоновано новітній метод класифікації АР, заснований на тривалості та персистентності симптомів, згідно з яким існує інтермітивний АР, за якого симптоми тривають менш ніж 4 дні на тиждень та/або менш ніж 4 послідовні тижні, а також персистивний АР, за якого симптоми проявляються більш ніж 4 дні на тиждень протягом щонайменше 4 послідовних тижнів. Ще одна класифікація АР заснована на виразності клінічних проявів, що впливають на якість життя пацієнта, як-от порушення сну, негативний вплив на щоденну активність і заняття спортом, зниження працездатності та виникнення загрозливих симптомів. АР із легким перебігом не спричиняє вищевказаних порушень, тоді як наявність хоча б одного з наведених симптомів указує на середньотяжкий перебіг АР, а наявність ≥ 2 порушень характерна для важкого АР.

ТАБЛИЦЯ 1. Диференційна діагностика АР

Диференційна діагностика АР	• Риніт, спричинений лікарськими препаратами • Медикаментозний риніт, спричинений інтраназальними деконгестантами • Професійний риніт • Хімічний риніт • Риніт, спричинений палінням • Інфекційний риніт • Риніт вагітних • Гормонально-індукований риніт • Риніт, спричинений їжею й алкоголем • Неалергічний риніт із синдромом еозинофілії (NARES) • Неалергічна ринопатія та вазомоторний риніт • Віковий риніт (наприклад, у людей похилого віку) • Синдром порожнього носа • Атрофічний риніт • Автоімунний, гранулематозний і васкулітний риніт • Риносинусит • Стани, не пов'язані з ринітом (наприклад, анатомічна обструкція, новоутворення, ринолікворея, чужорідне тіло в носовій порожнині, муковісцидоз, первинна цилиарна дискінезія, гастроєзофагеальний рефлюкс)		

ТАБЛИЦЯ 2. Лікарські препарати, що можуть спричинити медикаментозний риніт

Локально-запальний тип			Нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак, етодолак, ібупрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, напроксен, піроксикам) Аспірин Кеторолак (у разі введення через носослізну протоку)
Нейрогенний тип	Модулятори α - та β -адренергічних рецепторів	α -антагоністи	Афлуозин, доксазозин, індорамін, празозин, силодозин, тамсулозин (α_1) Фентоламін (α_1, α_2)
		Пресинаптичні α_2 -агоністи	Клонідин, метилдопа, пірибедил, гуанфацин
		β -антагоністи	Атенолол, бісопролол, метопролол (β_1) Карведилол, лабеталол ($\beta_1, \beta_2, \alpha_1$) Піндолол, пропранолол (β_1, β_2)
		Пресинаптичне вичерпання запасів норадреналіну	Гуанетидин
	Інгібітори фосфодіестерази	Фосфодіестерази-3	Дипіридамол, амринон, анагрелід, цилостазол, мілринон
		Фосфодіестерази-5	Силденафіл, тадалафіл, аванафіл, варденафіл
		Неселективні	Пентоксифілін, теофілін
	Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту		Каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, квінаприл, беназеприл

ТАБЛИЦЯ 2. Лікарські препарати, що можуть спричинити медикаментозний риніт (продовження)

Ідіопатичний тип		Психотропні	Алпразолам, амітриптилін, хлорпромазин, міансерин, резерпін, рисперидон, тіоридазин
		Імуномодулятори	Циклоспорин
		Гормональні	Естроген Оральні контрацептиви
		Антигіпертензивні	Амілорид, хлоротіазид, гідралазин, гідрохлоротіазид
		Інші	Габапентин Гінгко білоба
Медикаментозний риніт	Пролонговане використання тепличних деконгестантів	Симпатоміметичні аміни	Фенілефрин Псевдоефедрин Ефедрин
		Похідні імідазоліну	Оксиметазолін Ксилометазолін Нафазолін

ТАБЛИЦЯ 3. Чинники ризику професійного риніту

Речовини	Професії
<i>Алергічні агенти (з високою молекулярною вагою)</i>	
Різні види борошна	Пекарі, працівники харчової промисловості
Лабораторні тварини (миші, щури, мавпи)	Працівники лабораторій
Латекс	Працівники галузі охорони здоров'я
Тваринні алергени (коні, коти, собаки); рослинні алергени, пліснява	Фермери, ветеринари
Риба, морепродукти	Працівники рибної промисловості
Біологічні ферменти	Фармацевтична промисловість, виробництво детергентів
<i>Неалергічні агенти (з низькою молекулярною вагою)</i>	
Персульфати	Перукарі
Деревний пил	Теслярство, виробництво меблів
Лікарські препарати	Фармацевти, працівники галузі охорони здоров'я
Формальдегід	Будівельники, патологоанатоми, перукарі, аграрії
Вихлопні гази	Дорожні працівники, автомеханіки
Бензол, толуол	Художники
Капсаїцин	Харчова промисловість
Тальк	Косметична промисловість
Аміак, відбілювачі, кислоти (корозивні)	Хімістки, хімічна промисловість
Парфуми	Продавці-консультанти, перукарі

ТАБЛИЦЯ 4. Диференційна діагностика АР: стани, не пов'язані з ринітом

Категорія	Приклади	Диференційні симптоми
Анатомічні	Викривлення носової перегородки, гіпертрофія носових раковин, колапс носового клапана, стеноз грушоподібного отвору, атрезія хоан	Асиметричний потік повітря, обструкція під час вдиху чи фізичних навантажень
Об'ємні утворення, новоутворення	Папіломи, гемангіоми, енцефалоцеле, кісткові утворення (остеома, фіброзна дисплазія, осифікувальна фіброма), вроджені утворення (дермоїдні кісти, дакриоцистоцеле), карциноми, меланоми, лімфоми	Однобічна назальна обструкція, однобічна ринорея, гнійно-слизова ринорея, прогресивне погіршення симптомів, носові кровотечі, зниження чутливості, порушення зору, сльозотеча, тризм, зміни з боку зубів
Інші стани	Ринолікворея, стороннє тіло, ринолітіаз, первинна цилиарна дискінезія, муковісцидоз, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, ларингофарингеальний рефлюкс	Однобічна ринорея, позиційна ринорея, гнійні виділення з носа, системні органи порушення, печія, печіння за грудиною, відчуття грудки в горлі, дисфагія

■ ОГЛЯД ЧИННИКІВ ПІДВИЩЕНОГО РИЗИКУ ТА ПРОТЕКТИВНИХ ЧИННИКІВ ЩОДО РОЗВИТКУ АР

Спадкові чинники, як-от наявність АР у членів родини, відіграють важливу роль у розвитку алергічного та неалергічного риніту. Близнюкові дослідження вказують на те, що генетичні чинники становлять 70-80% індивідуальної схильності до розвитку АР, але жодний єдиний ген чи поліморфізм не є повністю відповідальним за спадкову схильність. Велика кількість генів та їхніх варіантів, комплексні генні взаємодії в організмі вносять свій вклад у ризики дебюту захворювання, а також його перебіг, персистентність і тяжкість проявів. Останнім часом проводяться численні великі дослідження повногеномних асоціацій (GWAS), які є надійнішим методом визначення чинників спадкової схильності до багатофакторних захворювань, до яких і належить АР. У ході таких досліджень підтверджуються дані стосовно визначної ролі в схильності до АР таких генних локусів, як HLA-DQB1/DQA1, IL1RL1, TLR1/10, WDR36, LRRC, IL7R, що кодують гени, котрі впливають, зокрема, на імунорегуляторні механізми, продукцію цитокінів і хемокинів, презентацію антигенів і впізнавання патогенів. Велику увагу дослідники приділяють також вивченню епігенетичних механізмів, що являють собою зв'язок між чинниками довкілля та геномом. Нещодавні дослідження вказують на те, що загальновідомі чинники ризику алергії, як-от вплив паління матері на внутрішньоутробний розвиток плода, потужно впливають на профілі метилювання ДНК у дітей; це, своєю чергою, призводить до підвищеної схильності до порушень продукції IgE та розвитку АР. Такі епігенетичні дослідження висвітлюють спільні патогенетичні механізми розвитку АР, астми й інших алергічних захворювань, а також виявляють нові мішені для розроблення лікарських препаратів.

Вплив ранньої експозиції інгаляційних алергенів (як-от пилові кліщі, пилок, шкірні лусочки домашніх тварин, грибкові антигени) на ризик розвитку АР залишається неясним. Не було встановлено чіткої асоціації між ранньою сенситизацією до антигенів пилових кліщів і подальшим розвитком АР. Є дані, що як у край низькі, так і в край високі рівні експозиції до цього алергену можуть мати протективний вплив. Концентрація кліщового алергену менш ніж 2 мг на 1 г хатнього пилу вважається безпечною для первинного запобігання розвитку алергії в atopічних дітей. Суперечливою є також інформація щодо ролі пліснявих антигенів у розвитку АР. Тоді як у деяких новітніх дослідженнях встановлено асоціацію між ранньою експозицією до грибкових антигенів

і підвищеним ризиком розвитку АР, виявити дозозалежні ефекти чи визначити безпечні для популяції рівні концентрації пліснявих антигенів не вдалося.

Великі лонгітудинальні дослідження демонструють асоціацію між розвитком сенсибілізації до пилку в ранньому дитинстві та подальшим розвитком АР. Зокрема, прояви сезонної алергії майже не спостерігаються в сенсибілізованих дітей до 3 років, тоді як у віковій групі 3-12 років частота захворюваності на АР серед сенсибілізованих дітей демонструє щорічний приріст у 2%. У зв'язку зі змінами довкілля через глобальне потепління, як-от подовження сезону цвітіння, відзначається підвищення рівнів сенсибілізації до пилку серед дітей, що в майбутньому може призвести до зростання частоти АР у дорослих.

Дані літератури щодо ефектів ранньої експозиції до алергенів домашніх тварин на розвиток АР протягом життя є суперечливими. Тоді як деякі дослідження демонструють захисний вплив контакту дітей першого року життя з домашніми тваринами, особливо собаками, на подальший розвиток АР, інші дослідження вказують, що рання експозиція до лупи тварин є чинником підвищеного ризику. Переважна більшість досліджень не встановлює значущої асоціації між раннім контактом із домашніми тваринами та розвитком АР у майбутньому, тому наразі не є можливим надати доказові рекомендації з цього приводу.

Обмеження вживання вагітними та жінками, що годують груддю, високоалергенних продуктів, як-от коров'яче молоко, яйця, арахіс і риба, не асоційоване зі зниженням схильності до АР у їхніх дітей; але було виявлено асоціацію між підвищеним умістом жирної риби й горіхів у материнській дієті та зниженням алергічних ризиків у дітей. Грудне вигодовування тривалістю щонайменше 4-6 місяців є рекомендованим для всіх немовлят, зважаючи на численні позитивні ефекти для матері та дитини, а також наявні дані щодо можливого протективного впливу на розвиток АР у дітей. Раннє (до 2 років життя) виникнення сенсибілізації до харчових алергенів у дітей пов'язане з вищими ризиками розвитку АР протягом дитинства, особливо коли харчова чутливість комбінується із сенсибілізацією до інгаляційних алергенів. Проте не існує чіткої кореляції між обмеженням уживання дітьми високоалергенних продуктів і нижчими ризиками розвитку АР. Отже, жорсткі обмеження дієти для вагітних і жінок, які годують груддю, дітей не рекомендовані з метою профілактики АР, а введення прикормів для немовлят у віці 4-6 місяців має відбуватися для всіх дітей незалежно від їхньої сімейної історії алергічних захворювань та індивідуального atopічного ризику.

Переважна більшість наявних досліджень демонструють кореляцію між високим соціоекономічним статусом і збільшеним ризиком розвитку АР як на індивідуальному рівні, так і на рівні держав. Тобто вплив соціоекономічних чинників на частоту виникнення АР перетинається з гігієнічною гіпотезою розвитку алергічних захворювань, яка стверджує, що часті рекурентні інфекції в ранньому дитинстві асоційовані з нижчим ризиком розвитку алергії протягом життя. Наразі погляди наукової спільноти еволюціонують у напрямі гіпотези біорізноманіття, що переносить акцент із захисного впливу контакту з окремими інфекційними мікроорганізмами на позитивний вплив мікробіологічного різноманіття

на розвиток імунної системи дитини. Наприклад, описано протективні ефекти життя в сільській місцевості та контакту зі свійськими тваринами в ранньому дитинстві на зниження частоти алергічних захворювань протягом життя, а також негативну кореляцію між збільшенням числа дітей у родині й частотою АР у цих дітей. Численні дослідження фекальної та шкірної мікробіоти демонструють, що високе біорізноманіття мікробіому кишківника та шкіри в дитинстві й дорослому віці асоційоване з нижчою частотою алергічних захворювань.

Огляд доказових даних щодо чинників підвищеного та зниженого ризику розвитку АР і відповідні рекомендації подано в таблицях 5 і 6.

ТАБЛИЦЯ 5. Чинники ризику розвитку АР

Чинники ризику	Кількість досліджень	Сукупний рівень доказовості	Інтерпретація
Генетика	9	C	Множинні гени, варіанти та їхні комплексні взаємодії впливають на розвиток АР
Пилові кліщі: експозиція внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві	7	C	Дані непереконливі
Пилок: експозиція внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві	2	C	Дані непереконливі
Лупа тварин: експозиція внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві	46	C	Дані непереконливі
Грибкові алергени: експозиція внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві	15	C	Дані непереконливі
Обмежена дієта: експозиція внутрішньоутробно або в ранньому дитинстві	18	A	Обмеження дієти матері під час внутрішньоутробного розвитку дитини не впливає на розвиток у неї АР. Харчова алергія в дитинстві є чинником ризику АР
Забруднення довкілля	15	C	Дані непереконливі
Тютюновий дим	6	C	Більшість досліджень не виявили кореляції між вдиханням тютюнового диму та розвитком АР
Соціоекономічний статус	17	C	Більшість досліджень указують на асоціацію високого соціоекономічного статусу та підвищеного ризику АР

ТАБЛИЦЯ 6. Протективні чинники щодо розвитку АР

Чинники впливу	Кількість досліджень	Сукупний рівень доказовості	Сила рекомендацій	Інтерпретація
Грудне вигодовування	7	C	Рекомендовано	Рекомендовано, зважаючи на численні позитивні ефекти та можливий протективний вплив на розвиток АР
Контакт із тваринами	5	C	Опціонально	Суперечливі докази. Ранній контакт із домашніми тваринами (особливо собаками) в родинях, що не мають історії алергії, може мати захисний ефект
Мікробне різноманіття (гігієнічна гіпотеза)	21	B	–	Є деякі докази того, що контакт із багатьма видами мікроорганізмів у ранньому дитинстві має захисний вплив щодо розвитку АР

Література

Wise S.K., Damask C., Roland L.T., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13: 293-859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>.