

УДК 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Х. О. Ліщук-Якимович

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА СИНДРОМУ ЧАРДЖА — СТРОССА НА ФОНІ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Еозинофілія — це збільшення кількості еозинофілів (норма < 0,6 Г/л), яке виявляється під час проведення диференційного підрахунку лейкоцитів венозної крові в абсолютних значеннях. Рівень еозинофілів в організмі є строго регульованим [1]. При певних захворюваннях еозинофіли можуть селективно нагромаджуватися у венозній крові або в певних тканинах організму, що стає причиною появи складних клінічних і (або) лабораторних проявів, які об'єднують в еозинофільний синдром (ЕС) [2; 3]. Загалом ЕС є супровідним при низці захворювань, але може бути окремою нозологічною одиницею. Згідно з МКХ-10, еозинофільний синдром виділений в окремий діагноз (D72.1). Останнім часом через посилення алергізації населення нашої планети, підвищення частоти автоімунних захворювань, онкологічних хвороб, активацію паразитарних інфекцій зросла поширеність ЕС, який часто супроводжує ці хвороби і може впливати на особливості їх перебігу, прогноз, розвиток ускладнень, що потребує диференційованого підходу до ведення хворих [4]. Крім того, почастишало виявлення есенціального гіпереозинофільного синдрому [3].

Питання ЕС на тлі системних автоімунних й алергічних хвороб сьогодні залишається актуальним і не вивченим.

Бронхіальна астма (БА) — це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, у патогенезі якого бере участь велика кількість клітин і клітинних елементів. Хронічне запалення супроводжується гіперреактивністю дихальних шляхів, що призводить до рецидивних епізодів свистячих хрипів, задишки, відчуття стискання в грудях і кашлю, які посилюються вночі чи вранці (згідно із «Глобальною стратегією лікування і профілактики бронхіальної астми (GINA)» відповідних переглядів 2002–2012 рр.). Розвиток БА пов'язаний із впливом причинних і пускових факторів. До перших належить генетична схильність, ожиріння, стать, а до других — фактори довкілля (алергени, інфекції, професійні сенсibilізуючі агенти, активне та пасивне тютюнопаління, забруднене атмосферне повітря, харчування). Патогенез астми завжди був причиною дискусій. Відомо, що залежно від того, які профілі цитокінів і ефекторних клітин беруть участь у запаленні, формуються клініко-функціональні зміни бронхолегеневого апарату

[5]. Вважається, що початок алергічному запаленню дають активовані тучні клітини. У дихальних шляхах вони розташовуються у сполучній тканині *lamina propria* та в епітелії бронхів, мобілізують імунну реакцію і відповідають за специфічне запалення. Тучні клітини, які на своїй поверхні мають високоафінний рецептор до IgE, при активації виділяють медіатори (гістамін, простагландин D₂, цистеїнілові лейкотрієни), що проявляють бронхоконстрикторний ефект. Після взаємодії алергену й IgE тучна клітина виділяє гістамін, активуються Т-лімфоцити, продукуються IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, які відповідають за розвиток еозинофільного запалення і регуляцію продукції IgE. Багато авторів [3; 5] указують на провідну роль еозинофілів при БА, зокрема акцентуючи на їх вираженому ефекті при тяжкій БА. Запалення підтримується за рахунок вивільнення катіонного білка еозинофілів, великого основного білка, еозинофільного нейротоксину, IL-3, IL-4, IL-5, IL-8 тощо.

Водночас особливу увагу привертає до себе автоімунна патологія, асоційована з еозинофілією, яка характерна для одного з дрібнокаліберних сис-

темних васкулітів — синдрому Чарджа — Стросса (СЧС).

Для СЧС характерне еозинофільне гранулематозне запалення респіраторного тракту з формуванням некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього калібру в поєднанні з БА й ЕС [6].

Отож, у розвитку БА та СЧС домінуючу роль відіграють еозинофіли, інтерлейкіни, а також інші цитокіни, які створюють умови для підтримання хронічного запального процесу в макроорганізмі.

Метою роботи було провести науковий аналіз диференційної діагностики клінічного перебігу бронхіальної астми та синдрому Чарджа — Стросса на тлі еозинофілії.

Матеріали та методи дослідження

Протягом десяти років (2002–2012) на кафедрі клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проаналізовано амбулаторні та стаціонарні карти і відібрано 75 пацієнтів: із них 40 хворих на БА з ЕС і 35 на СЧС.

У групі хворих на БА чоловіків було 20 (50 %), жінок — 20 (50 %), вік — від 18 до 70 років, середній вік — $(32,9 \pm 4,6)$ року.

У групі хворих на СЧС чоловіків було — 16 (45,7 %), жінок — 19 (54,3 %) віком від 19 до 78 років, середній вік — $(38,4 \pm 4,3)$ року. Діагноз СЧС встановлено згідно із затвердженою в Україні «Номенклатурою, класифікацією, критеріями діагностики та програмою лікування ревматичних хвороб» за ред. чл.-кор. НАМН України, проф. В. М. Коваленка, проф. Н. М. Шуби (2004), а також відповідно до діагностичних критеріїв ревматичних хвороб Американської колегії ревматологів (АКР, 1990). У хворих на БА діагноз був встановлений згідно із затвердженими в Україні наказами МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 та «Глобальною стратегією лікування і

профілактики бронхіальної астми (GINA)» відповідних переглядів (2002–2012 рр.).

Проведені нами дослідження хворих включали: детальний анамнез хвороби та життя, клінічні, інструментальні та загальнолабораторні обстеження.

У результаті проведених нами досліджень було виявлено, що у хворих на БА з ЕС і на СЧС перебіг хвороби різнився за анамнестичними даними й вираженістю клінічних проявів.

Аналіз анамнестичних даних пацієнтів порівнюваних груп показав такі особливості: тривалість хвороби в обстежених нами 35 хворих на СЧС у середньому становила $(7,4 \pm 2,2)$ року, а в обстежених нами 40 хворих на БА з ЕС — $(9,8 \pm 3,1)$ року. Генетично ускладнений алергологічний анамнез на 20,0 % виявився більш характерним для хворих на СЧС, ніж для хворих на БА з ЕС ($p < 0,05$).

Онтогенетичний анамнез був обтяжений у 24 (68,6 %) хворих на СЧС, що відрізняло його на 31,4 % від хворих на БА з ЕС ($p < 0,01$). Пилкова алергія, яка проявлялася полінозом, була відмічена у 16 (45,7 %) хворих на СЧС порівняно з 14 (35,0 %) хворими на БА з ЕС ($p > 0,05$). Важливо зазначити, що інсектна алергія була домінуючою в анамнезі 18 (45,0 %) хворих на БА з ЕС і виявлена лише у 3 (8,5 %) хворих на СЧС. Тим же часом медикаментозна алергія була констатована у 4 (11,4 %) хворих на СЧС і лише у одного хворого на БА з ЕС. Алергічний риніт був верифікований у 14 (40 %) хворих на СЧС та у 7 (17,5 %) хворих на БА з ЕС ($p < 0,01$). Алергічний риніт з поліпозом був встановлений у 13 (37,1 %) хворих на СЧС та у 11 (27,5 %) хворих на БА з ЕС ($p > 0,05$). Бронхіальна астма в анамнезі була зазначена у 29 (82,9 %) хворих на СЧС. Бронхіальна астма з поліпозом встановлена у 10 (28,6 %) хворих на СЧС ($p > 0,05$).

Автоімунний генетичний анамнез був ускладнений у 9 (25,7 %) хворих на СЧС і не був

ускладнений — у хворих на БА з ЕС.

Ускладнений імунодефіцитний анамнез був встановлений у 20 (57,1 %) хворих на СЧС, у 26 (65,0 %) хворих на БА з ЕС.

Отже, у хворих на СЧС, порівняно із хворими на БА на тлі еозинофілії, частіше спостерігалися такі супровідні алергічні хвороби, як поліноз, алергічний риніт, поліпоз, а також ускладнений імунодефіцитний анамнез.

Як видно з даних табл. 1, малопродуктивний кашель був зафіксований у 19 (54,3 %) хворих на СЧС та у 9 (47,5 %) хворих на БА з ЕС ($p > 0,05$). Утруднене носове дихання виявлено у 24 (68,6 %) хворих на СЧС та у 22 (55,0 %) хворих на БА з ЕС ($p > 0,05$). Нічні напади ядухи зафіксовані у 9 (22,5 %) хворих на БА з ЕС та у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p < 0,01$). Свербіж шкіри виявлено у 22 (62,9 %) хворих на СЧС та у 11 (27,5 %) хворих на БА з ЕС ($p < 0,01$).

Втім, лише при СЧС спостерігались еритематозні висипання — у 10 (28,6 %) хворих, багатоформна еритема — у 10 (28,6 %), геморагічні висипання, що не пальпуються, — у 8 (22,9 %) осіб ($p < 0,001$); геморагічні точкові висипання, що пальпуються, — у 17 (48,6 %) хворих і геморагічні висипання зі схильністю до злиття — у 19 (54,3 %) осіб ($p < 0,001$). Водночас геморагічних висипань різного характеру у хворих на БА з ЕС зафіксовано не було.

Папульозні висипання були виявлені лише у 5 (12,5 %) хворих на БА з ЕС та у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p < 0,001$); везикулярні висипання були зафіксовані у 22 (62,3 %) хворих на СЧС і не траплялися у хворих на БА з ЕС.

Загальні інтоксикаційні симптоми ураження в обстежуваних хворих були розподілені таким чином: гіпертермія у 19 (54,3 %) хворих на СЧС та у 2 (5,0 %) хворих на БА з ЕС ($p < 0,001$). Ураження м'язово-скелетної системи у хворих на СЧС характеризувалося наявністю артралгічного синдрому — у 24

Основні клінічні прояви у хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та на синдром Чарджа — Стросса, $M \pm m$

Скарги та клінічні прояви	Хворі на БА з еозинофілією, n=40, абс. (%)	Хворі на СЧС, n=35, абс. (%)	p
Малопродуктивний кашель	19 (47,5)	19 (54,3)	NS
Утруднене носове дихання	22 (55,0)	24 (68,6)	NS
Нічні напади ядухи	9 (22,5)	17 (48,6)	0,01
Свербіж шкіри	11 (27,5)	21 (60,0)	0,01
Еритематозні висипання	—	10 (28,6)	—
Багатоформна еритема	—	10 (28,6)	—
Геморагічні точкові висипання, що не пальпуються	—	8 (22,9)	—
Геморагічні точкові висипання, що пальпуються	—	17 (48,6)	—
Геморагічні висипання зі схильністю до злиття	—	19 (54,3)	—
Папульозні висипання	5 (12,5)	17 (48,6)	0,001
Везикулярні висипання	—	22 (62,3)	—
Гіпертермія	2 (5,0)	19 (54,3)	0,001
Артралгія	—	24 (68,6)	—
Артрити	—	19 (54,3)	—
Міалгія	25 (62,5)	28 (80,0)	0,05
Лімфаденопатія	—	10 (28,6)	—
Діарея	—	4 (11,4)	—
Полінейропатія	—	17 (48,6)	—
Загальна слабкість	22 (55,0)	25 (71,4)	NS

(68,6 %) хворих, артритичного синдрому — у 19 (54,3 %) осіб і не було зафіксоване в жодного хворого на БА з ЕС. Тим же часом міалгічний синдром реєструвався у 28 (80,0 %) хворих на СЧС та у 25 (62,5 %) хворих БА з ЕС ($p < 0,05$). Важливо зазначити, що серед обстежуваних нами хворих на СЧС лімфаденопатія була зазначена лише у 10 (28,6 %) хворих на СЧС ($p < 0,001$), діарея — у 4 (11,4 %), полінейропатія — у 17 (48,6 %) хворих на СЧС ($p < 0,001$). Ці прояви не виявлялись у хворих на БА з ЕС. Загальна слабкість була зафіксована у 25 (71,4 %) хворих на СЧС та у 22 (55,0 %) — на БА з ЕС ($p > 0,05$).

Отже, порівняно з БА на тлі еозинофілії СЧС характеризувався більш вираженою полівалентною алергією, переважанням везикулярних та еритематозно-геморагічних висипань зі схильністю до злиття, частішою гіперреактивністю бронхів, наявністю гіпертермічного, артритичного, лімфаденопатичного та невропатичного синдромів.

При аналізі змін загальних лабораторних показників у групі хворих на СЧС нами були виявлені такі особливості: стійка еозинофілія — у 32 (91,4 %) осіб, лімфопенія — у 10 (28,6 %), гіпергаммаглобулінемія — у 22 (62,9 %), збільшення рівня С-реактивного протеїну — у 28 (80,0 %), висока ШОЕ — у 29 (82,9 %).

Результати проведених нами інструментальних досліджень у хворих на СЧС мали такі особливості: рентгенологічно — легеневі еозинофільні інфільтрати виявлялися у 19 (54,3 %) осіб, спіропневмоторакс метрично — синдром гіперреактивності бронхів — у 19 (54,3 %) хворих.

Результати дослідження та їх обговорення

Нами були проаналізовані характерні особливості клінічної картини хворих на СЧС і проведено порівняння перебігу ЕС у хворих на БА з ЕС та у хворих на СЧС.

У 62,9 % хворих на СЧС виявлялися везикулярні висипан-

ня зі свербежем, що може бути пов'язано з більш активним включенням реактивних механізмів (IgE-опосередкованих та еозинофілозалежних) у розвитку системного васкуліту з кутанним синдромом. Геморагічні висипання різного характеру також були виявлені у хворих на СЧС, що може вказувати на поєднаний вплив еозинофілів і нейтрофілів на ендотелій судин через індукцію адгезії нейтрофілів до стінки судин, дегрануляцію останніх з утворенням вільних кисневих радикалів, токсичних продуктів грануляції й активацію каскадних запальних систем. Поряд із секрецією вазоактивних медіаторів важливу роль у формуванні та персистенції запального процесу при системному васкуліті з розвитком геморагічного кутанного синдрому відіграє взаємодія ендотеліальних клітин і лейкоцитів з вивільненням широкого спектра ремодельованих і ресинтезованих адгезивних молекул, розвитком некротизуючого запалення й оклюзії судин [7]. Схожі ре-

зультати були отримані багатьма іншими дослідниками [6].

Наявність у хворих на БА зі стійкою еозинофілією симптомів ураження органів дихання, класичних і більш виражених, ймовірно, пов'язана з агресивним характером перебігу алергічного запалення на тлі еозинофілії з мішеневим ушкодженням міоцитів гладенької мускулатури бронхів, активним включенням системи хемокінів, у першу чергу RANTES, які часто корелюють з густим харкотинням, що тяжко відхаркується, та з характером перебігу персистуючої БА [1; 7]. Цікавим виявився той факт, що посилення частоти інсектної алергії у хворих на БА з ЕС може бути пов'язане з активною триггерною дією цих алергенів на пацієнтів з генетично детермінованими IgE-залежними процесами. При цьому більш активно включається функція лаброцитів і Th2-лімфоцитів у них [8]. Важливо зазначити, що у хворих на БА з ЕС алергічні й інфекційні захворювання дихальних шляхів взаємно поглиблюють запальні процеси органів дихання. Висока частота міалгічного синдрому теж пов'язана зі значною агресивністю прозапальних цитокінів, простагландинів,

лейкотрієнів, основного білка еозинофілів, які характеризуються тропністю до гладенької та поперечно-смугастої мускулатури [2; 9; 10].

Дану проблематику висвітлено в працях дослідників американської, європейських і східних шкіл, які приділили увагу взаємозв'язку алергопатології та судинних аутоімунних хвороб.

Отже, наявність еозинофілії у хворих на СЧС порівняно з хворими на БА має свій патогенетичний вплив, що визначає анамнестичні та клінічні особливості даних захворювань. Отримані нами результати надають можливість розробити нові підходи до ведення алергологічних і ревматологічних хворих із супровідною еозинофілією, враховуючи здатність еозинофілів і синтезованих ними цитокінів до ініціації та хронізації запального процесу у життєво важливих органах і системах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Uhm T. G. Eosinophil development, regulation of eosinophil-specific genes, and role of eosinophils in the pathogenesis of asthma / T. G. Uhm, B. S. Kim, I. Y. Chung // *Allergy Asthma Immunol Res.* – 2012. – Vol. 4, N 2. – P. 68–79.

2. Corren J. Inhibition of interleukin-5 for the treatment of eosinophilic diseases / J. Corren // *Discov Med.* – 2012. – Vol. 13, N 71. – P. 305–312.

3. Cogan E. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes / E. Cogan, F. Roufosse // *Expert Rev Hematol.* – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 275–289.

4. Worm M. Epidemiology of anaphylaxis / M. Worm // *Hautarzt.* – 2013. – Vol. 64, N 2. – P. 88–92.

5. Rincon M. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases / M. Rincon, C. G. Irvin // *Int J Biol Sci.* – 2012. – Vol. 8, N 9. – P. 1281–1290.

6. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. A. Bacon [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1–11.

7. Pathogenesis of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Small-Vessel Vasculitis Annual Review of Pathology / J. C. Jennette, R. J. Falk, P. Hu, H. Xiao // *Mechanisms of Disease.* – 2013. – Vol. 8. – P. 139–160.

8. Cutting edge issues in the Churg–Strauss syndrome / W. Szczeklik, B. Jakiela, D. Adamek, J. Musial // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 39–50.

9. Moosig F. Update Churg–Strauss syndrome / F. Moosig, B. Hellmich // *Z Rheumatol.* – 2012. – Vol. 71, N 9. – P. 765–770.

10. Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): state of the art / A. Vaglio, C. Buzio, J. Zwerina // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68, N 3. – P. 261–273.

УДК 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Х. О. Ліщук-Якимович

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА СИНДРОМУ ЧАРДЖА — СТРОССА НА ФОНІ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Під нашим спостереженням було 75 хворих: із них 40 хворих на бронхіальну астму з еозинофілією та 35 хворих на синдром Чарджа — Стросса. Проведено порівняльну характеристику анамнестичних і клінічних особливостей перебігу бронхіальної астми та синдрому Чарджа — Стросса на тлі еозинофілії. У хворих на синдром Чарджа — Стросса порівняно із хворими на бронхіальну астму на тлі еозинофілії частіше спостерігалися супровідні алергічні захворювання: поліноз, алергічний риніт, поліпоз. У них також був більш ускладнений імунodefіцитний анамнез.

Порівняно з бронхіальною астмою на тлі еозинофілії клінічно синдром Чарджа — Стросса характеризувався більш вираженою полівалентною алергією, переважанням везикулярних і еритематозно-геморагічних висипань зі схильністю до злиття, частішою гіперреактивністю бронхів, наявністю гіпертермічного, артритичного, лімфаденопатичного та невротичного синдромів.

Ключові слова: еозинофілія, бронхіальна астма, синдром Чарджа — Стросса, диференційна діагностика.

UDC 616.248+616.13/.16-002.77)-07:616.155.35-07

Kh. O. Lishchuk-Yakymovych

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHURG–STRAUSS SYNDROME ON THE BACKGROUND OF EOSINOPHILIA

It was summarized information about 75 patients. Among them 40 patients with bronchial asthma with eosinophilia and 35 patients with Churg–Strauss syndrome. Comparison between asthma with eosinophilia and Churg–Strauss syndrome was characterized by the prevalence of polyvalent allergy, vesicular and erythematous-hemorrhagic lesions in patients with Churg–Strauss syndrome.

As compared with bronchial asthma with eosinophilia, the Churg–Strauss syndrome was characterized by more pronounced polyvalent allergy, prevalence of vesicular and erythematous and hemorrhagic appearance of skin rash, which merge; frequent hyperreactivity of bronchi, presence of hyperthermic, arthritic, lymphadenopathic and neuropathic syndromes.

Key words: eosinophilia, bronchial asthma, Churg–Strauss syndrome, differential diagnosis.