

УДК: 616.13/.16 – 002.77 – 031.82 – 092.11

Х. О. Ліщук-Якимович, В. В. Чоп'як, Р. М. Пукаляк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Імунологічні ризики розвитку синдрому Черджа–Стросс у хворих на системні васкуліти

Ключові слова: синдром Черджа–Стросс, системні васкуліти, еозинофілія, імунологічні ризики

Протягом останньої декади світова медична статистика констатує зростання кількості алергічних та аутоімунних хвороб, зокрема почастішання виявлення рідкісних нозологій (Roufousse F., Бельгія, 2010; Пухлик Б. М., Україна, 2010; Office of National Statistics, www.statistics.gov.uk) [3, 19, 22]. Причини цього явища пов'язані з низкою ендо- та екзогенних факторів: погіршення екологічної ситуації, збільшення випадків контакту населення з хімічними речовинами, виробництва та застосування медикаментів і самолікування, збільшення кількості стресових ситуацій, зміна структури захворюваності, часті епідемії грипу [1, 5, 14].

Синдром Черджа–Стросс (СЧС) – це рідкісна хвороба, яка від початку внесення її в класифікацію з визначенням діагностичних критеріїв описана в європейській літературі до 2000 року лише у 400 хворих (Чоп'як В. В., 1999; Watts R. A., 2008; Moosis F., 2012) [5, 17, 23]. Протягом останніх 10 років поширеність СЧС значно зросла. Так, у США СЧС становить 4 нових випадки, у Франції – 11, у Німеччині – 12, у Норвегії – 13 нових випадків на 1 млн мешканців на рік (Markovic F., 2012) [15, 18]. Поширеність СЧС в Україні невідома, оскільки ця хвороба в нашій країні лише почала вивчатися та реєструватися (Office of National Statistics, www.statistics.gov.uk) [19].

Синдром Черджа–Стросс вперше описано в 1951 році патологоанатомами Джейкобом Черджем (Jacob Churg) та Лоттою Стросс (Lotte Strauss) як системний васкуліт (СВ), асоційований з еозинофілією, бронхіальною астмою (БА), алергічним ринітом чи поліпом носа в анамнезі. На сьогодні прийняте таке визначення СЧС: еозинофільне гранулематозне запалення респіраторного тракту з формуванням некротизуючого васкуліту судин дрібного та середнього калібру в поєднанні з БА та еозинофілією (Moosis F., 2012) [9, 17].

J. G. Lanham та співавтори у 1984 році запропонували такі діагностичні критерії СЧС: БА, еозинофілія > 0,6 Г/л, системний васкуліт ≥ 2 екстрапульмональних органів. Для встановлення діагнозу необхідна наявність усіх трьох критеріїв. Американська колегія ревматологів (American College of Rheumatology – ACR) у 1990 році запропонувала 6 діагностичних критеріїв СЧС (табл. 1).

<i>Таблиця 1</i>	
Діагностичні критерії СЧС (Masi A.T. et al., 1990)	
Критерій	Визначення
Алергія в анамнезі	Сезонна алергія (алергічний риніт) чи інші алергічні реакції (харчова, контактна та ін.)
Бронхіальна астма	В анамнезі дифузне свистяче дихання
Еозинофілія	Абсолютне число еозинофілів > 0,6 Г/л
Моно- чи полінейропатія	Розвиток моно- чи полінейропатії, властивих васкулітам
Легеневі інфільтрати, нефіксовані	Мігруючі чи транзиторні інфільтрати на рентгенограмах (за винятком фіксованих інфільтратів), які властиві васкулітам
Параназальні синусні зміни	Наявність в анамнезі хронічного параназального синусного болю чи змін при риноскопії
Екстраваскулярні еозинофільні інфільтрати	Наявність еозинофільних інфільтратів уражених тканин при цитологічному дослідженні їх біоптатів

Для встановлення діагнозу цього синдрому необхідна наявність 4 із 6 діагностичних критеріїв. Визначено, що чутливість цієї класифікації становить 85,0 %, специфічність – 99,7 %.

Повною мірою не вивчено причини розвитку СЧС, оскільки діагностика цієї хвороби згідно з критеріями ACR (Masi A. T., 2002) [16] здійснюється не на ранніх стадіях її розвитку, а у пізні терміни, коли етіологічні чинники нашаровуються один на одного, що ускладнює коректне виділення тригерного фактора.

Системні васкуліти, в свою чергу, також перебувають у центрі уваги клініцистів різних спеціальностей [14, 18]. За останні роки в усьому світі, у тому числі в Україні, спостерігається тенденція до зростання захворюваності на СВ, зміщення її початку на більш ранній вік і агресивніший перебіг, при цьому поширеність захворювання відрізняється в різних популяціях та регіонах нашої планети і залежить від інтенсивності експозицій антигенів, зокрема вірусних та бактеріальних інфекцій, змін реактивності імунної системи та генетичних особливостей у популяції (2011).

У давні часи більшість шкірних васкулітів розглядали як прояви лепри. Уперше дані про запальні зміни судин (сифілітичні аневризми) представив А. Saporita (1554). На початку XIX століття з'явилися клініко-морфологічні описи окремих форм ангіїтів. Засновниками вчення про СВ вважають А. Kussmaul та В. Maier, які в 1866 році описали класичний прототип некрозуючих васкулітів – вузликовий поліартеріїт – і відмежували його від сифілітичних уражень судин. СВ зустрічаються рідко, лише 43–77 випадки на 1 млн населення (Office of National Statistics, www.statistics.gov.uk) [19]. Останнім часом простежується тенденція до збільшення поширеності СВ у популяції [6, 7]. У зв'язку з тим, що васкуліти характеризуються різноманітністю клінічних проявів, а характерних порушень нерідко не видно, у більшості випадків форма васкуліту встановлюється при гістологічних дослідженнях, однак це не завжди можливо у зв'язку з ймовірними локальними формами та тим, що характер ураження не завжди асоціюється з одним калібром ураження судин, часто виявляється змішане ураження [11, 12, 20].

Суттєвому прогресу у вивченні СВ сприяло відкриття антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА) – органоспецифічних аутоантитіл, що реагують з різними компонентами цитоплазми нейтрофілів, до групи яких належить СЧС [8, 16, 22].

Етіологія більшості СВ невідома [14]. Серед етіологічних чинників розглядають інфекційні агенти, які супроводжуються імунним або токсичним ушкодженням ендотеліоцитів та інших структур судинної стінки. При інфікуванні грампозитивними бактеріями та вірусами (HNV і HCV, парвовірус, цитомегаловірус, ВІЛ), при паразитарних інфекціях (аскаридоз, стронгілоїдоз) переважно уражаються дрібні судини шкіри, виникають лейкоцитокластичний, геморагічний або доброякісний уртикарний васкуліт з гіпокомпліментемією [15, 21]. Інфекція HNV має значення в розвитку ВП, HCV-кріоглобулінемічного васкуліту. Гранульоматоз Вегенера часто асоціюється зі стафілококовою інфекцією чи парвовірусом В19. Неспецифічний аортоартеріїт – з мікобактеріями [21].

У всіх пацієнтів з СВ діагноз було встановлено згідно з затвердженими в Україні методичними рекомендаціями «Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб» за редакцією члена-кореспондента НАМН України, професора В. М. Коваленка, професора Н. М. Шуби (2004), а також на основі критеріїв діагностики ревматичних хвороб Американської колегії ревматологів (ACR, 1990) [2].

З урахуванням даних вітчизняної та зарубіжної літератури [10, 13] очевидним є нове актуальне завдання – визначити імунологічні ризики розвитку СЧС у хворих на СВ з еозинофільним синдромом, вирішення якого дасть можливість більш вчасно запідозрити та діагностувати рідкісний васкуліт.

Мета роботи – оцінити імунологічні особливості перебігу СВ у хворих з еозинофілією і СЧС та визначити імунологічні ризики розвитку рідкісного васкуліту у хворих на СВ.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходився 91 хворий: 32 пацієнти із СЧС, із них 14 чоловіків та 18 жінок віком 19–78 років, середній вік – $38,18 \pm 4,3$ року; та 59 хворих на СВ. У групі хворих на СВ у 40 пацієнтів (15 чоловіків та 25 жінок віком від 18 до 64 років, середній вік – $32,4 \pm 3,9$ року) хвороба перебігала без еозинофілії, а ще у 19 хворих (8 чоловіків і 11 жінок, середній вік – $37,6 \pm 3,8$ року) – з еозинофілією.

Для верифікації діагнозу СЧС та СВ проведено такі дослідження: детальний анамнез хвороби та життя, імунологічний, алергологічний, аутоімунний, професійний та генеалогічний; загально-лабораторні обстеження (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, дослідження калу на наявність яєць гельмінтів триразово), дослідження протеїнограми, коагулограми, гострофазових показників (С-реактивний протеїн), ревматоїдного фактора, проведення біохімічного аналізу крові, інструментальні методи дослідження (спірометрія, рентгенографія тощо). Імунологічні обстеження включали аналіз популяції і субпопуляції лімфоцитів з використанням моноклональних антитіл до CD3, CD4, CD8, CD16/56, C19-антигенів, активізаційних маркерів лімфоцитів (CD25, HLA DR), рівня загального сироваткового імуноглобуліну Е (IgE), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), цитокінів (інтерлейкін-2, -4, -5, -10).

Результати та їх обговорення

У частини пацієнтів на основі попередньо проведених клінічних, лабораторних, імунологічних, інструментальних та морфологічних досліджень відповідно до затверджених в Україні методичних рекомендацій «Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб» (Коваленко В. М., Шуба Н. М., 2004), а також на основі діагностичних критеріїв ревматичних хвороб ACR діагностували СЧС.

Враховуючи, що діагностичні критерії СЧС включають наявність БА, еозинофілії та васкулярні ушкодження (прояви системних васкулітів), було важливим проаналізувати особливості лімфограми, активізаційних

Таблиця 2

Особливості показників лімфограми та активізаційних маркерів лімфоцитів венозної крові у здорових осіб та у хворих на СВ без еозинофілії та з нею (M ± m)

Показник лімфограми		Хворі на СВ без еозинофілії (n = 40)	Хворі на СВ з еозинофілією (n = 19)	Хворі на СЧС (n = 32)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
		1	2	3			
Лімфоцити	Г/л	2,03 ± 0,17	1,86 ± 0,19	1,89 ± 0,12	NS	NS	NS
CD3 ⁺	%	56,8 ± 4,78	50,8 ± 2,55	50,8 ± 2,89	NS	NS	NS
	Г/л	1,13 ± 0,10	1,11 ± 0,27	0,96 ± 0,13	NS	NS	NS
CD4 ⁺	%	33,7 ± 1,05	29,8 ± 3,75	42,6 ± 2,60	NS	NS	0,05
	Г/л	0,38 ± 0,10	0,31 ± 0,10	0,41 ± 0,10	NS	NS	0,05
CD8 ⁺	%	19,3 ± 1,38	21,0 ± 1,67	18,3 ± 1,49	NS	NS	NS
	Г/л	0,23 ± 0,03	0,24 ± 0,09	0,18 ± 0,04	NS	NS	NS
CD16 ⁺ /56 ⁺	%	14,6 ± 1,31	16,00 ± 3,59	16,01 ± 1,30	NS	NS	NS
	Г/л	0,30 ± 0,04	0,34 ± 0,07	0,32 ± 0,05	NS	NS	NS
CD19 ⁺	%	18,6 ± 1,49	20,8 ± 4,60	26,40 ± 2,24	NS	0,05	NS
	Г/л	0,37 ± 0,03	0,38 ± 0,09	0,48 ± 0,07	NS	0,05	NS
CD25 ⁺	%	17,8 ± 1,17	21,3 ± 2,62	29,4 ± 1,19	NS	0,01	0,05
	Г/л	0,36 ± 0,01	0,40 ± 0,02	0,56 ± 0,05	NS	0,01	0,05
HLA DR ⁺	%	20,8 ± 1,25	30,0 ± 1,48	32,30 ± 1,72	0,01	0,05	NS
	Г/л	0,42 ± 0,02	0,53 ± 0,02	0,60 ± 0,09	0,01	0,05	NS
CD95 ⁺	%	16,2 ± 2,96	18,6 ± 2,66	24,7 ± 1,37	NS	0,05	NS
	Г/л	0,32 ± 0,04	0,35 ± 0,03	0,47 ± 0,05	NS	0,05	NS

Примітка: NS – недостовірно.

маркерів та рівнів інтерлейкіну (IL-4, -5, -10) у сироватці хворих на СЧС порівняно з хворими на СВ без еозинофілії та з нею (M±m)

Як представлено у таблиці 2, у хворих на СЧС кількість CD4⁺-лімфоцитів у відносних (42,6 ± 2,60 %; p < 0,05) та в абсолютних (0,41 ± 0,10 Г/л; p < 0,05) числах була вищою, ніж у хворих на СВ з еозинофілією. Величина популяції В-лімфоцитів (CD19⁺-лімфоцитів) у відносних та абсолютних числах була значуще вищою у групі хворих на СЧС (26,4 ± 2,24 %; p < 0,05 і 0,48 ± 0,07 Г/л; p < 0,05), ніж у групі хворих на СВ без еозинофілії. Маркер ранньої активації лімфоцитів (CD25) у відносних (21,3 ± 2,62 %) та в абсолютних (0,40 ± 0,02 Г/л) числах (p < 0,05) частіше виявлявся у групі хворих на СВ з еозинофілією, ніж у групі хворих на СВ без еозинофілії, а ще вищий – у групі хворих на СЧС (29,4 ± 1,19 % та 0,56 ± 0,05 Г/л, p < 0,01 відповідно). Поряд з цим, маркер більш пізньої активації лімфоцитів HLA DR⁺ у відносних (30,0 ± 1,48 %; p < 0,01) і в абсолютних числах (0,51 ± 0,03 Г/л; p < 0,01) активніше визначався у групі хворих на СВ з еозинофілією, ніж у хворих на СВ без еозинофілії. Порівнюючи даний показник у групах хворих на СЧС та на СВ з еозинофілією,

було також зафіксовано інтенсивнішу експресію HLA DR⁺ у відносних та абсолютних (p < 0,05) числах у хворих на СЧС.

Аналіз даних, представлених у таблиці 3, показав збільшення рівня IL-2 у сироватці крові хворих на СЧС (8,78 ± 0,26 пг/мл) в 2,2 разу порівняно з цим показником у хворих на СВ без еозинофілії (p < 0,01) та у 1,4 разу – у пацієнтів із СВ з еозинофілією (p < 0,01). При порівнянні цього показника у досліджуваних групах хворих на СВ між собою було виявлено вірогідне збільшення цього показника у групі хворих на СВ з еозинофілією (p < 0,05). Виявлено підвищення рівня IL-4 у 2 рази у хворих на СВ з еозинофілією (5,38 ± 0,55 пг/мл; p < 0,001) та в 2,5 разу – у хворих на СЧС (6,64 ± 0,16 пг/мл; p < 0,01) порівняно з хворими на СВ без еозинофілії. Що стосується рівня IL-5 у досліджуваних групах, то значуще його підвищення – в 62 рази (97,9 ± 17,5 пг/мл; p < 0,001) виявлено у хворих на СЧС порівняно з групою хворих на СВ без еозинофілії та в 7,9 разу – порівняно з хворими на СВ з еозинофілією (p < 0,001). При порівнянні між собою груп хворих на СВ з еозинофілією та без нею було виявлено збільшення рівня IL-5 в 7,8 разу (12,4 ± 2,28 пг/мл; p < 0,001) у хворих на СВ з еозинофілією. У хворих на СЧС

Таблиця 3
Особливості рівнів цитокінів (IL-2, -4, -5, -10) в сироватці крові хворих на СВ без еозинофілії та з еозинофілією, а також у хворих на СЧС (M ± m)

Інтерлейкін	Хворі на СВ без еозинофілії (n = 40)	Хворі на СВ з еозинофілією (n = 19)	Хворі на СЧС (n = 32)	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2	3			
IL-2, пг/мл	4,04 ± 0,23	6,31 ± 0,75	8,78 ± 0,26	0,05	0,01	0,01
IL-4, пг/мл	2,69 ± 0,80	5,38 ± 0,55	6,64 ± 0,16	0,05	0,01	NS
IL-5, пг/мл	1,58 ± 0,15	12,4 ± 2,28	97,9 ± 17,5	0,05	0,001	0,001
IL-10, пг/мл	3,38 ± 0,34	3,27 ± 0,29	2,12 ± 0,12	NS	0,05	NS

Примітка: NS – недостовірно.

виявлено зниження рівня IL-10 (2,12 ± 0,12 пг/мл) порівняно з групою хворих на СВ без еозинофілії (p < 0,05).

На основі проведеного нами порівняльного аналізу досліджуваних показників хворих на СВ з еозинофільним синдромом та без нього, а також пацієнтів із СЧС встановлено статистично значимі різниці середніх величин деяких із них, що дає змогу вивести певні закономірності між цими патологіями.

Про наявність/відсутність зв'язку між СЧС та індивідуальними значеннями різних показників у хворих на СВ свідчать також результати проведеного нами кореляційного аналізу [4] з визначенням коефіцієнтів їх парної кореляції для хворих на СВ (табл. 4).

Таблиця 4
Кореляція імунологічних показників хворих на СЧС з досліджуваними показниками хворих на СВ з еозинофільним синдромом та без нього

Показник	Коефіцієнт кореляції (r)	P
Еозинофіли	0,703	< 0,001
CD4	0,434	< 0,05
CD19	0,527	< 0,01
CD25	0,373	> 0,1
HLA DR	0,761	< 0,001
ЦІК	0,583	< 0,01
IgE	0,474	< 0,05
IL-2	0,665	< 0,01
IL-4	0,283	–
IL-5	0,730	< 0,001
IL-10	0,377	> 0,1

Примітка: виділено показники, які відібрано для моделювання.

Водночас для хворих на СВ з еозинофільним синдромом та без нього сильна кореляція (r = 0,7 і вище) спостерігається з такими показниками, як еозинофіли, CD HLA DR та IL-5 (P < 0,001); середня кореляція (r = 0,5

і вище) – з CD19, ЦІК, IL-2 (P < 0,01) і слабка (r < 0,5) – з рештою показників.

Відносно вищі коефіцієнти кореляції дозволяють відібрати з множини усіх вимірюваних показників хворих на БА з еозинофільним синдромом та без нього, а також на СВ з еозинофільним синдромом та без нього комплекс найбільш інформативних щодо прогнозування розвитку СЧС. У цьому відношенні результати їх кореляційного аналізу за множинами індивідуальних даних практично збігаються з висновками порівняльного аналізу за вибірковими середніми значеннями.

Все це дає змогу математично описати рівнянням виявлені залежності між СЧС і вибраним комплексом найбільш інформативних показників хворих на СВ. Наявність кореляцій (тобто лінійних залежностей) дозволяє для такого опису використати як адекватну математичну модель рівняння множинної лінійної регресії (Реброва О. Ю., 2002):

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_kx_k,$$

де x_1, x_2, \dots, x_k – кількісні значення інформативних показників у хворих за наявності/відсутності СЧС (у моделюючому рівнянні вони розглядаються як незалежні змінні);

$b_0, b_1, b_2, \dots, b_k$ – шукані величини відповідних коефіцієнтів регресії (параметрів зазначеної математичної моделі), які обчислюються на основі множини наявних даних;

y – результуючий показник СЧС (наявність/відсутність якого формально вважається залежною змінною).

Моделюваний результуючий показник «у» визначається за наведеним рівнянням регресії як кількісна величина. Однак його можна ввести в модель і визначати за моделлю як категоріальну (альтернативну, бінарну) змінну «Y» (Реброва О. Ю., 2002), наприклад, прийняти у разі відсутності СЧС $Y = 0$, а за наявності СЧС – $Y = 1$. Результати обчислень «у» за вищенаведеним рівнянням (які зазвичай є дробовими числами) будуть наближатися до значення 0 чи 1, а категоріальний висновок щодо можливості розвитку СЧС отримуємо як заокруглення кожного обчисленого значення «у» до цілих, тобто $Y = \text{ROUND}(y)$.

Методи статистики (Реброва О. Ю., 2002) дозволяють оцінити і порівняти описову здатність (повноту та вірогідність) конкретних запропонованих математичних

моделей. Коефіцієнтом детермінації R^2 визначається, яку частку становить залежність результуючого показника (у нашому випадку це СЧС) від врахованих у моделі чинників (комплекс вибраних нами інформативних показників) серед усіх можливих змін результуючого показника (від врахованих і неврахованих чинників). Для оцінки достовірності моделі визначається її рівень значимості в цілому (за критерієм Фішера – F), а також рівні значимості кожного з обчислених коефіцієнтів регресії (за критерієм Стюдента – t).

Для математичного опису виявлених нами залежностей у вигляді регресійної моделі використано статистичний матеріал нашої роботи, а саме – по 110 індивідуальних значень кожного з 11 вибраних (табл. 5) інформативних показників (загалом – 1100 кількісних вимірів), і ще 110 умовних числових значень (0 чи 1), які приблизно порівню представляють можливість наявності/відсутності у хворих на СВ розвитку СЧС. За цими вихідними для моделювання даними визначено програмними засобами Excel [4] параметри моделі (рівняння множинної лінійної регресії) (табл. 5) для хворих на СВ.

Показник	Коефіцієнти рівняння регресії		
	B	t	P
Зсув (y при $x = 0$)	-0,7649	-3,414	< 0,001
Еозинофіли, %	0,0101	2,976	< 0,01
CD4, %	0,0139	3,861	< 0,01
CD19, %	0,0124	3,179	< 0,01
CD25, %	0,0029	1,812	0,2
CD HLA DR, %	0,0308	5,848	< 0,001
ЦІК	0,0089	5,563	< 0,001
IgE	0,0005	2,500	< 0,05
IL-2	0,0616	3,923	< 0,01
IL-4	-0,0046	-0,404	–
IL-5	0,0207	5,049	< 0,001
IL-10	-0,0329	-2,550	< 0,05

Регресійна модель для хворих на СВ з еозинофільним синдромом та без нього характеризувалася високою достовірністю ($p < 0,001$) з коефіцієнтом детермінації ($R^2 = 0,775$) та рівнем значимості в цілому ($F = 28,917$).

Аналогічно, прогностична здатність моделі перевірялася на статистичному матеріалі хворих на СВ з еозинофільним синдромом та без нього. За яким розрахунковим шляхом – за рівнянням регресії – визначався показник СЧС.

За даними таблиці 5 нижче нами подано рівняння регресії для шуканої залежності між СЧС та комплексом 11 інформативних показників хворих на СВ:

$$\text{СЧС} \{0;1\} = \text{ROUND} (0,0101 \times \text{еозинофіли \%} + 0,0139 \times \text{CD4 \%} + 0,0124 \times \text{CD19 \%} + 0,0029 \times \text{CD25 \%} + 0,0308 \times \text{CD HLA DR \%} + 0,0089 \times \text{ЦІК} + 0,0005 \times \text{IgE} + 0,0616 \times \text{IL-2} - 0,0046 \times \text{IL-4} + 0,0207 \times \text{IL-5} - 0,0329 \times \text{IL-10} - 0,7649),$$

де ROUND – математична операція заокруглення до цілих виразу, обчислюваного за індивідуальними значеннями вказаних показників кожного з хворих на СВ; при результаті «1» – наявність СЧС, при «0» – його відсутність.

Отже, виведено рівняння математичної моделі ризику розвитку СЧС на основі певних імунологічних показників у хворих на СВ (11 показників).

Висновки

1. Найбільш значимими імунологічними ризиками розвитку СЧС серед хворих на СВ є наявність вираженої еозинофілії, високий рівень IL-5 та загального IgE, а також підвищені рівні CD19⁺-лімфоцитів, зростання кількості HLA DR⁺-лімфоцитів, циркулюючих імунних комплексів та IL-2.

2. Отримані нами результати дозволять своєчасно запідозрити рідкісну патологію – СЧС у хворих на СВ, а прогрес у поглибленні вивчення патогенезу СЧС зумовить, безперечно, поліпшення діагностики, тривалий контроль над захворюванням та розширення терапевтичного спектра патогенетичної терапії.

Література

1. *Бережная, Н. М.* Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины – участники воспаления [Текст] / Н. М. Бережная // Онкология. – 2009. – 11, № 1. – С. 6–17.
2. *Коваленко, В. М.* Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб [Текст] / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба, Г. В. Гайко та ін. – К., 2004. – 214 с.
3. *Пухлик, Б. М.* Откуда «растут ноги» у тяжелой астмы, или Напрасно забытые истины [Текст] / Б. М. Пухлик // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 5 (311).
4. *Реброва, О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / О. Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
5. *Чоп'як, В. В.* Імунологія системних васкулітів [Текст] / В. В. Чоп'як. – Львів, 1999. – 251 с.
6. *Alfaro, T. M.* Churg-Strauss syndrome: case series [Text] / T. M. Alfaro, C. Duarte, R. Monteiro et al. // Rev. Port. Pneumol. – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 86–92.
7. *Bhamra, K.* Damage Assessment in ANCA-Associated Vasculitis [Text] / K. Bhamra, R. Luqmani // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 494–500.
8. *Cartin-Ceba, R.* Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis [Text] / R. Cartin-Ceba, T. Peikert, U. Specks // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14, № 6. – P. 481–93.

9. *Guillevin, L.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) [Text] / L. Guillevin // *Presse Med.* – 2012. – Vol. 41, № 10. – P. 1004–1013.
10. *Houry, P.* Serum biomarkers are similar in Churg-Strauss syndrome and hypereosinophilic syndrome [Text] / P. Houry, P. Zagallo, C. Talar-Williams et al. // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67, № 9. – P. 1149–1156.
11. *Kim, C. K.* Increases in airway eosinophilia and a Th1 cytokine during the chronic asymptomatic phase of asthma [Text] / C. K. Kim, J. Choi, H. Kita et al. // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 10. – P. 1436–1443.
12. *Kosaka, S.* IL-10 controls Th2-type cytokine production and eosinophil infiltration in a mouse model of allergic airway inflammation [Text] / S. Kosaka, H. Tamauchi, H. Kitasato et al. // *Immunobiology.* – 2011. – Vol. 216. – P. 1030–1038.
13. *Krause, K.* How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria [Text] / K. Krause, C. E. Grattan, C. Bindslev-Jensen et al. // *Allergy.* – 2012. – Vol. 67, № 12. – P. 1465–1474.
14. *Langford, C.* Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis [Text] / C. Langford // *Cleve Clin. J. Med.* – 2012. – Vol. 79, № 3. – P. 3–7.
15. *Marković, A.* Vasculitis and vasculopathy [Text] / A. Marković // *Acta Med. Croatica.* – 2012. – Vol. 66, № 1. – P. 19–24.
16. *Masi, A. T.* Leukotriene antagonists: bystanders or causes of Churg-Strauss syndrome? [Text] / A. T. Masi, D. L. Hamilos // *Semin Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 31, № 4. – P. 211–217.
17. *Moosig, F.* Update Churg-Strauss syndrome [Text] / F. Moosig, B. Hellmich // *Z. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 71, № 9. – P. 765–770.
18. *Ntatsaki, E.* Epidemiology of ANCA-associated vasculitis [Text] / E. Ntatsaki, R. A. Watts, D. G. Scott // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2010. – Vol. 36, № 3. – P. 447–461.
19. *Office of National Statistics.* www.statistics.gov.uk [Text].
20. *Ramentol-Sintas, M.* Churg-Strauss Syndrome: An evolving paradigm [Text] / M. Ramentol-Sintas, F. Martínez-Valle, R. Solans-Laqué // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 12, № 2. – P. 235–240.
21. *Rogers, J. L.* Cellular targeting in autoimmunity [Text] / D. S. Serafin, R. G. Timoshchenko, T. K. Tarrant // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2012. – Vol. 12, № 6. – P. 495–510.
22. *Roufosse, F.* Practical approach to the patient with hypereosinophilia [Text] / F. Roufosse, P. F. Weller // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 1. – P. 39–44.
23. *Watts, R. A.* Epidemiology of vasculitis [Text] / R. A. Watts, D. G. Scott. – Oxford: Oxford University Press, 2008. – P. 7–21.

**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РИСКИ
РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ЧЕРДЖА–СТРОСС
У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНЫМИ ВАСКУЛИТАМИ**

К. А. Лищук-Якимович, В. В. Чопяк, Р. М. Пукаляк

Резюме. Под нашим наблюдением находился 91 больной: 32 пациентов с СЧС, средний возраст – $38,18 \pm 4,3$ года, и 59 больных СВ. Среди группы больных СВ у 40 пациентов (средний возраст – $32,4 \pm 3,9$ года) течение болезни не сопровождалось эозинофилией, а еще у 19 больных (средний возраст – $37,6 \pm 3,8$ года) – с эозинофилией. Нами проведен статистический анализ показателей на основании полученных результатов иммунологических исследований у больных СВ, а также у больных СЧС. Выведены уравнения математической модели риска развития СЧС на основании определенных иммунологических показателей у больных СВ. Так, наиболее значимыми математически обоснованными иммунологическими рисками развития СЧС среди больных СВ являются наличие выраженной и стойкой эозинофилии, высокий уровень интерлейкина-5 и общего IgE, а также рост показателей количества CD19, HLA DR⁺-лимфоцитов, интерлейкина-2, циркулирующих иммунных комплексов.

Ключевые слова: синдром Черджа–Стросс, системные васкулиты, эозинофилия, иммунологические риски.

**IMMUNOLOGICAL RISKS OF CHURG–STRAUSS SYNDROME
DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC VASCULITIS**

*К. О. Lishchuk-Yakymovych,
V. V. Chopyak, R. M. Pukalyak*

Summary. There were observed 91 patients: 32 patients with CSS, middle age – $38,18 \pm 4,3$ years and 59 patients with SV. Among the group of patients with SV in 40 patients (middle age – $32,4 \pm 3,9$ years) was not fixed eosinophilia, and in another 19 patients (middle age – $37,6 \pm 3,8$ years) was fixed eosinophilia. We have performed statistical analysis based on the results of immunological examinations in patients with SV, and in patients with CSS. Results. It was estimated some mathematical models of CSS risk on the basis of immunological parameters in patients with SV with eosinophilia. So, the most significant mathematically proved immunological risks of CSS development in patients with SV are presence of marked and sustained eosinophilia, high IL-5 level and total IgE level, growth rates of HLA DR⁺-lymphocytes, CD19, circulating immune complexes and IL-2.

Key words: Churg–Strauss syndrome, systemic vasculitis, eosinophilia, immunological risks.