

Г.П. Победенная, д.м.н., профессор, Луганский государственный медицинский университет

# Маски аллергических болезней у взрослых в практике клинициста

**К написанию этой статьи автора подтолкнул клинический опыт и различные дифференциально-диагностические ситуации, с которыми приходилось сталкиваться. Не ставя перед собой цель дать исчерпывающую информацию по той или иной нозологии, предпринята попытка натолкнуть аллергологов, терапевтов, врачей общей практики, других специальностей к диагностическому поиску в тех случаях, когда симптомы пациента напоминают аллергическое заболевание, однако, некоторые клинические особенности заставляют усомниться в его чисто аллергической природе или традиционная терапия не дает эффекта.**

Аллергические заболевания считают эпидемией третьего тысячелетия. Их значительная распространенность, характерные клинические проявления — высыпания на коже, ринорея или заложенность носа, синдром удушья заставляют клинициста заподозрить диагноз «аллергия». Индукция диагноза зачастую идет от самого больного, который привязывает болезнь к какому-нибудь фактору, да и диагноз-то звучит современно и, главное, гордо.

**И**дея по пути установки больного, клиницист не должен забывать, что не только аллергические, но и ряд различных соматических заболеваний в разные периоды своего развития могут иметь сходные с ними клинические проявления.

Этот ложный путь иногда оказывается достаточно длинным до установления истинного диагноза. Часто при ревматологических, гастроэнтерологических, эндокринных, инфекционных заболеваниях могут наблюдаться кожные высыпания. Тщательную дифференциальную диагностику с аллергической кожной сыпью нужно производить при микозах, чесотке, лишаях, пузырчатке. Зуд глаз, отечность век, слезотечение могут сопровождать вирусные и хламидийные конъюнктивиты. Синдром бронхиальной обструкции в сочетании с кожной сыпью появляется при системных и инфекционных заболеваниях. Во всех случаях внимательное изучение клиники и анамнеза заболевания, привлечение современных методов лабораторной и инструментальной диагностики, тщательная дифференциальная диагностика, анализ ответа на проводимую терапию должны помочь определиться с правильным диагнозом.

Для того чтобы понять природу появления того или иного симптома, сходного с таковым при аллергических заболеваниях, рассмотрим механизмы выделения основных биологически активных веществ при истинной аллергии и псевдоаллергических реакциях.

Появление различных клинических симптомов аллергии связано с выделением различных медиаторов из активированных тучных клеток и базофилов. Одни из них преобладают в клетках до ее активации и затем высвобождаются в окружающую среду, другие образуются в ходе активации клетки. По функциональным свойствам медиаторы обладают vasoактивными свойствами, способны вызывать сокращение гладкой мускулатуры, стимулировать периферические нервные окончания, имеют хемотаксическое действие, ферментативную активность, иммуотропные эффекты и т.д. Один и тот же медиатор способен проявлять несколько видов активности.

Одним из главных медиаторов немедленной гиперчувствительности, который накапливается преимущественно в гранулах тучных клеток и базофилов, является гистамин. Вне этих клеток определяются только его следы. В крови

в несвязанном состоянии циркулирует около 0,2-0,4 нг/мл гистамина. Содержание гистамина подчиняется циркадным ритмам и является наивысшим в утренние часы. Около 3% свободно циркулирующего гистамина выводится из организма в неизменном состоянии с мочой — примерно 10-15 мкг в сутки. Уровень гистамина в плазме крови и тканевой жидкости повышается вследствие различных путей активации клеток и запуска секреторного процесса — как IgE-зависимыми при немедленной аллергии, так и разнообразными иммунологическими и неиммунологическими стимулами. Фармакологическое действие гистамина на организм опосредуется через два типа клеточных рецепторов, из которых H<sub>1</sub> и H<sub>2</sub> участвуют в развитии аллергических реакций. Через H<sub>1</sub>-рецепторы гистамин вызывает сокращение гладкой мускулатуры бронхов, кишечника, повышает проницаемость сосудов, вызывает сокращение сосудов малого круга кровообращения, увеличивает секрецию слизи слизистыми железами носа, вызывает хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов и усиливает образование простагландин (простагландин, тромбоксана, простаглицина).

Стимуляция H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов усиливает образование слизи в респираторном тракте, увеличивает секрецию желудочных желез, повышает супрессорное действие Т-лимфоцитов, угнетает IgE-опосредованное высвобождение медиаторов из тучных клеток кожи, но не из тучных клеток легких, тормозит миграцию эозинофилов. Сочетанная и последовательная стимуляция H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов обуславливает возникновение чувства зуда, расширение периферических сосудов. На коже типичным клиническим проявлением действия гистамина является волдырно-гиперемическая реакция (синдром крапивницы — КР), в респираторном тракте — отек слизистой носа, гиперсекреция слизи в носу, бронхоспазм и гиперпродукция слизи бронхиальными железами.

Неспецифическая или псевдоаллергическая, то есть без иммунологической стадии, активация тучной клетки, сопровождающаяся высвобождением гистамина, может происходить в результате прямого (цитотоксического) и непрямого (нецитотоксического, избирательного) воздействия либератора. К либераторам относятся:

- полиамины,
- вещества, имеющие определенные конформационные структуры, например, NH-группы,
- вещества, содержащие алифатическую связь (например, некоторые антибиотики), кальциевые монофоры, кровезаменители, некоторые фрагменты компонента C4a, C3a, C5a,
- продукты жизнедеятельности гельминтов и пр.

Следует отметить, что селективное высвобождение гистамина является дозозависимым процессом, поэтому введенные в организм вещества, вызывающие селективное высвобождение гистамина,

в больших дозах оказывают цитотоксическое действие.

Цитотоксическое (неселективное) высвобождение гистамина происходит вследствие воздействия следующих факторов:

- физических (высоких и низких температур, радиационного и ультрафиолетового излучения, вибрации и др.),
- химических (детергенты, кислоты, щелочи, растворители и др.),
- компонентов яда насекомых (меллитин),
- гипотонического раствора и других факторов.

Вследствие действия цитотоксических либераторов гистамин выделяется из-за повреждения клетки. Неспецифическое и специфическое высвобождение гистамина сопровождается повышением его уровня в крови.

Однако в организме человека есть мощная система инактивации гистамина, которая может обеспечить отсутствие клинических симптомов даже при введении дозы гистамина, в десятки раз превышающей нормальную. Повышение уровня гистамина может быть связано не только с его избыточным высвобождением, но и с нарушением его инактивации. И лишь только тогда, когда система инактивации гистамина нарушается, повышение уровня гистамина может сопровождаться такими клиническими симптомами, как резкая гиперемия кожных покровов, зуд кожи, уртикарные высыпания, расстройство стула.

Инактивация гистамина происходит на следующих основных уровнях.

1. На уровне кишечника, при участии мукопротеинов, которые попадают в пищеварительные кишечные соки. Мукопротеины фиксируют часть гистамина, а не зафиксированная на этом уровне часть инактивируется ферментным расщеплением или поглощается эозинофилами.

2. На уровне печени, где гистамин, поступающий через портальную вену, разрушается гистаминазой.

На этих уровнях инактивация гистамина нарушается при следующих состояниях:

- при снижении содержания моноаминоксидазы (из-за длительного приема медикаментов, например противотуберкулезных);
- при циррозе печени из-за заброса крови из системы портальной вены в общий кровоток;
- при воспалительных заболеваниях кишечника, за счет повышения проницаемости кишечника и избыточного всасывания гистамина, а также при дисбиозе кишечника за счет кишечной микрофлоры, обладающей декарбокксилирующей активностью;
- при избыточном поступлении или образовании гистамина в кишечнике при приеме медикаментов или пищевых продуктов-гистаминолибераторов (ферментированные сыры, вина, квашеная капуста, вяленая ветчина, свиная печень, консервированный тунец, сельдь, шпинат, томаты);



Г.П. Победенная

— при поступлении или частом употреблении продуктов с высоким содержанием тирамина (сыры чеддер, камамбер, плавленый, пивные дрожжи, авокадо), который не только является гистаминолибератором, но и путем пассажа через легкие способствует высвобождению простагландинов и других vasoактивных веществ.

К веществам с гистаминолиберующими свойствами относятся субстанции, активирующие систему комплемента, — сосудистые протеазы, перфторкарбон, стрептаза, альтеплаза и другие тромболитические средства, нейлоновые и целлофановые компоненты мембран оксигенаторов, диализаторов.

Преимущественно гистаминолиберующими свойствами обладают альбумин, маннитол и другие гиперосмолярные вещества, морфин, полимиксин В, декстраны, рентгенконтрастные вещества, протамин и др.

Одним из механизмов развития псевдоаллергических реакций, которые довольно часто развиваются после введения производных пиразолона и ацетилсалициловой кислоты, является нарушение метаболизма арахидоновой кислоты с образованием большого количества лейкотриенов из-за способности анальгетиков угнетать активность циклооксигеназы. Лейкотриены вызывают спазм гладкой мускулатуры бронхов, гиперсекрецию слизи в бронхах, повышение проницаемости сосудистой стенки и другие симптомы.

Псевдоаллергические реакции могут возникать у лиц, длительно применяющих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, выполняющие функцию кининаз, в результате чего в сыворотке крови накапливается брадикинин, что способствует развитию КР, отека, бронхоспазма, ринореи и др.

В формировании псевдоаллергических реакций значительное участие принимают холинергические процессы, регулируемые, в частности, блуждающим нервом, так как ацетилхолин вызывает неспецифическое высвобождение гистамина из тучных клеток и может приводить к развитию острой и хронической КР.

При косвенном участии другого биологически активного вещества — серотонина происходит нарушение деятельности головного мозга, развитие миогенной вазодилатации, гипокинезии и другие нарушения, что клинически может проявляться приступами затрудненного дыхания, чувства страха, тревоги, эмоциональной неустойчивости.

**И**таким образом, неспецифические стимулы, которые могут привести к развитию клинического синдрома, сходного с истинным аллергическим заболеванием, различны, чем и обусловлено многообразие соматических заболеваний, имеющих в клинике такие симптомы. Знание причин появления того или иного синдрома, напоминающего

Продолжение на стр. 54.

Г.П. Победенная, д.м.н., профессор, Луганский государственный медицинский университет

## Маски аллергических болезней у взрослых в практике клинициста

Продолжение. Начало на стр. 53.

аллергическое заболевание, тщательный анализ и дифференциальный диагноз позволят правильно определиться с диагнозом и лечением.

Наиболее частым синдромом, встречающимся в клинической практике, является синдром кожной сыпи, в том числе синдром КР.

КР — общее название группы заболеваний, которые различаются по механизмам развития и методическим подходам к терапии. Основным клиническим симптомом КР являются волдырные элементы размером от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, четко ограниченные, возвышающиеся над уровнем кожи, часто сопровождаются зудом или реж — болезненным жжением. Если поражаются более глубокие слои кожи, подкожная клетчатка, развивается отек Квинке. Патогенез КР во многом остается невыясненным, хотя известно, что основным механизмом разных видов КР является высвобождение медиаторов тучными клетками.

Иммунологическая КР развивается при участии специфических антигенов, антител или сенсибилизированных клеток. Аллергическая КР связана с IgE-зависимой гиперчувствительностью. Острая и хроническая КР, опосредованная реактиновым типом реакций, развивается после употребления в пищу аллергенных продуктов, некоторых медикаментов, ужаления перепончатокрыльми насекомыми. Эта КР иногда является первым симптомом анафилактического шока. За развитие КР при трансфузионных осложнениях отвечает цитотоксический тип реакций. При сывороточной болезни КР развивается по иммунокомплексному типу за счет активации системы комплемента комплексами антиген-антитело.

Анафилактоидная КР развивается без вовлечения в процесс антигенов, антител или сенсибилизированных клеток. Причины факторы — употребление в пищу продуктов-гистаминолибераторов, рентгенконтрастные препараты, которые вызывают прямую дегрануляцию тучных клеток. При физической КР высыпания появляются от воздействия физических факторов. Патогенетический механизм холинергической КР до конца неясен, однако, в местах кожных высыпаний выявлено увеличение плотности мускариновых рецепторов, а в плазме больных обнаруживались повышенный уровень гистамина и сниженный уровень ингибиторов протеаз.

Солнечная КР развивается при воздействии на кожу спектра волн от ультрафиолетового излучения до видимого света. Фототест с аутологичной сывороткой приводит к дегрануляции тучных клеток кожи и высвобождению гистамина.

Хроническая идиопатическая КР выставляется после тщательного обследования больного при отсутствии этиологического фактора, вызвавшего заболевание.

Достаточно часто аллергологу приходится дифференцировать КР с системными заболеваниями соединительной ткани. У 25-40% больных системной

красной волчанкой (СКВ) поражение кожи дебютирует как первое проявление болезни. Классические проявления — эритема на лице, которая захватывает переносицу и щеки в виде бабочки — наблюдаются в разных вариантах и менее чем в 50% случаев. Возможно и нетипичное расположение эритематозных высыпаний уртикарного, эритематозного и геморрагического характера на шее, груди, в области суставов. Могут встречаться поражения щек и губ в виде энантемы, которая характеризуется эритематозно-отечными пятнами. Поражение кожи при СКВ характеризуется не только морфологическими проявлениями, но и фотодерматитом. Наряду с кожными проявлениями в 90% наблюдается суставной синдром и полисерозит. При остром течении, как правило, болезнь проявляет характерные черты — полисиндромность — очень рано, что позволяет установить точный диагноз. Но при условии хронического течения болезни на протяжении длительного времени она может проявляться отдельными синдромами, в том числе кожным, и диагноз устанавливается трудно и долго. Большая может отвлечь внимание врача связыванием начала заболевания с применением косметических средств, диетическими погрешностями и т.д. Следует помнить, если больная — молодая женщина, уртикарная сыпь преимущественно локализуется на лице, наиболее эффективный ответ отмечается на лечение глюкокортикоидными препаратами, в диагностическом процессе необходимо участие ревматолога, исследование сыворотки крови на наличие в ней антинуклеарных антител. Это исследование позволяет практически в 100% случаев установить правильный диагноз и назначить адекватное лечение. Важным диагностическим тестом является биопсия кожно-мышечного лоскута с последующим гистоморфологическим или гистологическим исследованием, при котором выявляются признаки васкулита, круглоклеточная инфильтрация, а иногда — фибриноидный некроз. Возможности теста на LE-клетки (зрелые нейтрофилы, в цитоплазме которых находятся круглые или овальные включения в виде гомогенных аморфных глыбок, состоящих из деполимеризованной ДНК и окрашивающихся в ярко-пурпурный цвет) ограничены. При тщательном выполнении теста они выявляются у 80% больных СКВ, однако, их часто обнаруживают у больных ревматоидным артритом, иногда — с хроническим аутоиммунным гепатитом, системной склеродермией, узелковым периартритом, дерматомиозитом (Д). Кроме того, при аллергических реакциях на пенициллин с проявлениями КР, циррозах печени, новообразованиях могут возникать псевдоволчаночные клетки (клетки Тарта), обнаружение и дифференциация которых требует высокой квалификации врача-лаборанта. В то же время при наличии СКВ у больных с агаммаглобулинемией, при тяжелом течении заболевания, при тяжелом поражении почек, волчаночные клетки не обнаруживаются.

Крапивничноподобные высыпания могут появляться и как один из первых признаков Д. Чаще он развивается

у женщин в возрасте 30-60 лет. В настоящее время заболевание рассматривают как состояние, предпосылкой которого являются иммунные и аутоиммунные нарушения. Подтверждением этому могут быть частые случаи экссудативного диатеза в раннем детском возрасте у больных Д, наличие в анамнезе аллергических реакций (КР, отек Квинке, аллергические риниты и конъюнктивиты), которые развивались под влиянием различных факторов внешней и внутренней среды — инсоляции, переохлаждения, после профилактических прививок, введения иммуноглобулинов, переливания крови и т.д. С генетическим дефектом второго компонента комплемента связывают, с одной стороны, повышенную склонность к развитию заболевания, с другой — более тяжелое, прогрессирующее течение Д. О развитии аутоиммунных реакций может свидетельствовать появление антител к скелетным мышцам и сенсибилизированных к ним Т-лимфоцитов, а также повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных. ЦИК, повреждая сосуды микроциркуляторного русла, способствуют развитию некробиотических процессов в мышцах и генерализации аутоиммунного процесса. Поражения кожи и подкожно-жировой клетчатки при Д являются очень характерными — развитие лиловой эритемы, отеков разной локализации. Эритема и отек чаще локализируются в параорбитальной области и создают патогномную картину заболевания — синдром «дерматомиозитных очков» или «полумаски». Иногда эритема может быть достаточно распространенной и наблюдается на поверхности носа, щек, лба, ушных раковин и даже повторять форму волчаночной «бабочки». Нередко эритема может локализоваться на волосистой части головы, шеи, туловища, на внешних поверхностях рук и ног. Часто наблюдают симметричные эритематозные пятна над разгибательными поверхностями пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых, коленных, локтевых суставов, которые иногда сочетаются с ангионевротическими отеками. Поражение мелких кровеносных сосудов кожи может проявляться в виде телеангиэктазий в области верхних век, капилляритов на ладонях и пальцах с красной окантовкой около ногтевого ложа, в виде сосудистого венозного стаза преимущественно на участках переднего поверхности грудной клетки, который выявляется или увеличивается при снижении температуры или в вертикальном положении больных и напоминает лиловую сетку. Кроме характерных изменений, на коже может развиваться коре- и скарлатиноподобная сыпь, псориазоподобные элементы. В случае полимиозита могут появляться параорбитальный отек без лиловой эритемы или особенная бледность кожи с сероватым оттенком. Эти отеки имеют очаговый или распространенный характер, мягкую или плотную консистенцию. Начавшись с поражения кожи и миалгий, усиливающихся под влиянием физических нагрузок, инсоляций и других воздействий, заболевание обычно прогрессирует и поражает мышцы, что обуславливает затруднение движения больных, сопровождается лихорадкой и общей слабостью. Могут поражаться мышцы гортани с развитием дисфонии и дисфагии, дыхательные мышцы и мышечная ткань сердца. Диагностика заболевания при стертых или атипичных формах является достаточно трудной и должна базироваться на результатах комплексного клинического, биохимического (повышение уровня трансаминаз, лактатдегидрогеназы, альдолазы, креатинфосфокиназы, повышение уровня миоглобина крови, креатурия), иммунологического (наличие

миозинспецифических антител, антигенов HLAB8, HLAB14 и др.), инструментального (электромиография) и гистологического обследования. В отличие от аллергической сыпи и отека, в лечении Д антигистаминные препараты не дают терапевтического эффекта. Самыми эффективными являются глюкокортикоиды в дозировках, принятых в лечении соответствующей степени тяжести Д.

Крапивничноподобным синдромом может манифестировать себя и довольно многочисленная группа заболеваний — системные васкулиты.

При узелковом периартрите поражения кожи встречаются у 1/3 больных и характеризуются инфильтрированными эритематозными пятнами, напоминающими микотические очаги. Возможны и буллезные, некротические и петехиальные высыпания. Наряду с кожным синдромом развиваются бронхопастический синдром, высокая эозинофилия (до 70-80% эозинофилов), лейкоцитоз, повышение СОЭ, лихорадка, повышение артериального давления, боль в мышцах и артралгии, потеря массы тела. У 1/3 больных наблюдается глазной синдром с отеком глазного дна, кровоизлияниями на нем и развитием многочисленных клеточных инфильтратов. В диагностике заболевания помимо указанных клинических и лабораторных симптомов обнаруживаются склонность к гиперкоагуляции, повышение уровня IgA и IgM, снижение комплемента, количества Т- и В-лимфоцитов, повышение уровня ЦИК. Все эти изменения не являются специфичными и могут играть вспомогательную роль. В диагнозе надо учитывать весь комплекс клинических и лабораторных данных.

Другой тип васкулита — слизисто-кожно-лимфоузловой синдром (синдром Кавасаки) чаще встречается в детской практике. Начинается болезнь с появления полиморфной экзантемы на коже туловища без образования корочек и пузырьков. На кистях и ступнях развивается индуративный отек и эритема с последующим слущиванием кожи на кончиках пальцев. У больных возникает двусторонняя гиперемия конъюнктивы, гиперемия слизистой оболочки полости рта и глотки, губы становятся сухими и трескаются, язык приобретает малиновый цвет. Одновременно появляется высокая температура, длящаяся около недели, и острая негнойная лимфаденопатия шейных желез. Достаточно часто поражается сердечно-сосудистая система, появляются артриты и артралгии. Характерных лабораторных признаков нет — появляется лейкоцитоз и увеличивается СОЭ, повышаются  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -фракции протеинограммы, уровень С-реактивного протеина. Дифференциально-диагностические трудности возникают с синдромом Стивенса-Джонсона из-за характерных общих клинических симптомов — температурная реакция, появление экссудативной эритемы кожи и слизистых оболочек, конъюнктивит и т.д. Но для синдрома Кавасаки нехарактерным является поражение половых органов, не образуются эрозивные поверхности после буллезных высыпаний, нет гнойного отделяемого.

Кожные сыпи — пурпура, язвы, поражение глаз (конъюнктивиты, ириты) наблюдаются в клинической картине гранулематоза Вегенера. Эти симптомы часто сопровождаются повышением температуры, общую слабость, наличие насморка с серозным или гнойным отделяемым с неприятным запахом, гнусавость голоса, приступы кашля, полиартралгии или полиартрит. Быстро присоединяется поражение почек с развитием хронической почечной недостаточности. Заболевание чаще возникает у мужчин в возрасте 40-60 лет, достаточно быстро прогрессирует. Лабораторные данные также

неспецифічні с наявністю лейкоцитоза і збільшення СОЕ, підвищення вмісту сіалових кислот, IgA і IgG, зниження комплементарної активності і активності Т-лімфоцитів.

Діагностика синдрому Вегенера представляє значительні труднощі із-за таких симптомів, як висипання на шкірі, лимфаденопатія, лихоманка, поліартралгії. Во всіх випадках поєднання кожного синдрому з гранулематозним ураженням верхніх дихальних шляхів, системного гранулематозного ангіїти і дифузного гломерулонефриту слід заподозрити синдром Вегенера.

Геморрагічно-ексудативна сыпь на шкірі, яка з'являється на ногах, режі — на туловищі, з запальною основою, залишаючи після себе пігментацію, може бути проявом геморрагічного васкуліта. В тяжких випадках можуть утворюватися язви і некрози, нагадуючи феномен Артюса. Іноді спостерігається легкий свід в місцях висипання. Нерідко сыпь супроводжується ангионевротичним набутком, узловою еритемою. Шкірні елементи звичайно бувають різних ступенів ураження. Шкірну сыпь часто супроводжує сугубий синдром, режі — абдомінальний синдром. Етіологічними факторами захворювання можуть бути інфекційний (стрептококковий, вірусний, бактеріальний), вплив вакцинації і сывороток, прийом ліків і т.д. Заставляючи діагноз геморрагічного васкуліта не викликає особливих труднощів, однак, іноді вимагається ретельна диференціальна діагностика з проявами медикаментозної алергії. Лікування здійснюється за допомогою глюкокортикоїдних препаратів. Глюкокортикоїдні препарати застосовуються в достаточних дозах при шкірно-сугубій і шкірно-сугубійно-висеральних формах ураження. Антигістамінні препарати в разі геморрагічного васкуліта застосовуються як допоміжні симптоматичні засоби.

Ексудативно-проліферативне ураження шкіри і слизових оболонок з клінічними проявами боліхних афт і язвочок, багаточисельної або узлової еритеми, ураження очей з розвитком кон'юнктивіта, ірити, ретиніти, увеїти, іридоцикліти, кератіти спостерігаються при боліхні Бехчета. Розвитку цих проявів часто передідує загальне погіршення самопочуття, головний біль, підвищення температури до субфебрильних або фебрильних цифр, болі в м'язах і артралгії. Достатньо часто уражаються слизова оболонка статевих органів.

Діагноз ґрунтується на характерній триаді — ураження шкіри, слизових і статевих органів, що іноді достатньоно виявляються приступами бронхіальної астми, гіперезінофілії, ураження нирок. В нинішній час боліхня розглядається як системний васкуліт. Бронхіальна астма, супроводжується синдромом Черджа-Стросса, протікає з частими обостреннями і недостатньою ефективністю лікування, проводиться згідно з існуючими критеріями. У частини боліхних виявляються легочні транзиторні інфільтрати. В дальшійшому розвивається лихоманка, артралгії, міалгії, ураження органів травлення, прогресуюча втрата маси тіла. Діагностика синдрому Черджа-Стросса здійснюється на основі клінічних ознак, високої еозінофілії і виявлення боліхних антител

змієні шкіри в разі еритематозної, папулезної і узлової сыпи спостерігаються при синдромі Черджа-Стросса. Вразі с сыпью виявляються приступи бронхіальної астми, гіперезінофілії, ураження нирок. В нинішній час боліхня розглядається як системний васкуліт. Бронхіальна астма, супроводжується синдромом Черджа-Стросса, протікає з частими обостреннями і недостатньою ефективністю лікування, проводиться згідно з існуючими критеріями. У частини боліхних виявляються легочні транзиторні інфільтрати. В дальшійшому розвивається лихоманка, артралгії, міалгії, ураження органів травлення, прогресуюча втрата маси тіла. Діагностика синдрому Черджа-Стросса здійснюється на основі клінічних ознак, високої еозінофілії і виявлення боліхних антител

к мієлопероксидазе нейтрофілів (MPO-ANCA).

Появленню шкірної сыпи, імітуючої алергічну, яка іноді супроводжується наявністю еозінофілії в крові, можуть сприяти захворювання шлунково-кишкового тракту.

Повищеною проникністю кишечника сприяють хронічні панкреатити, жовчнокам'яна боліхня, наявність постхолецистектомічного синдрому.

Достатньо дискутабельним є питання розвитку КР при інфікованні *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Спостерігаються окремі дані про відсутність зв'язку між цими станами. Дослідженнями останніх років показано зв'язок між розвитком аутоімунної КР і інфекцією *H. pylori*. Наші дослідження показали, що при частому і упорному рецидивуванні КР або набутку Квінке, протікаючій на фоні відсутності підвищеного рівня еозінофілії, сывороточного IgE, змін лабораторних і імунологічних параметрів, ретельне клінічне дослідження боліхного перед хронічним гастритом В і ерадикацією *H. pylori* вели до успішного лікування пацієнта від кожного крапивоноподібного синдрому.

Одним із захворювань печінки, котрі в 46% випадків проявляються зовнішніми проявами, із них в 10-50% боліхних — висипаннями на шкірі різного характеру (по нашим спостереженням — КР, дерматит, макулезна еритема), є вірусний гепатит В. При розвитку шкірних проявів захворювання часто не співпадає з вираженою активністю печінкового процесу. При вірусному гепатиті С ураження шкіри в разі васкуліта, КР і дерматиту зустрічається в 17,6-40% випадків, також являється першим і часто єдиним ознакою захворювання. Такий шкірний синдром не супроводжується іншими клінічними і лабораторними даними, своїми алергічними захворюваннями. Традиційно для даної патології застосовуються антигістамінні, а часто і глюкокортикоїдні препарати в лікуванні кожного синдрому при вірусних гепатитах не дає клінічного ефекту. Боліхній необхідний в дослідженні активності трансаміназ, а також в імуноферментному аналізі на наявність інфікованості вірусами гепатитів В і С. Основним для скринінгу на маркери вірусних гепатитів служить ще і той факт, що, незважаючи на довге вивчення проблеми вірусного гепатиту в Україні, ситуація з інфікованістю на вірус гепатита В і С залишається небагатоприятною. Рівень захворюваності вірусним гепатитом В в 5-6 раз перевищує дані офіційної статистики, оскільки боліхні є безжовтушними формами гострого гепатита В, з хронічними варіантами інфекційного процесу практично залишаються нераспознаними.

В Україні скринінг донорської крові на наявність антител до вірусу гепатита С проводиться тільки з 1993 г. При цьому щорічно від донорства звільняються боліхні 1000 осіб, інфікованих вірусом гепатита С. Сьогоднішнє покоління 30-40-літніх осіб могло бути інфіковано неспостереженою кров'ю і її препаратами, в разі числі імуноглобулінами, котрі широко застосовувалися для неспецифічної імунопрофілактики інфекцій. Не слід забувати і про боліхних, інфікованих котріх зв'язано з неспецифічними парентеральними втручаннями (пірсинг, тату, манікюр і т.д.), а також з відрізняються кількості ін'єкційних наркотиків, поширенні інфекції статевим шляхом. Все вище згадані обумовлюють ретельне дослідження боліхних з упором на шкірний синдром,

спричиняючим алергічне ураження шкіри, на антитела до вірусів гепатитів В і С.

Один із варіантів початку аутоімунного гепатиту в разі кількох років може протікати під маскою ураження шкіри (імунного васкуліта), що може значительно ускладнювати диференціальний діагноз. В розгорнутому періоді аутоімунного гепатиту клініцисту слід пам'ятати про можливість появи геморагічних висипань (рецидивуючої пурпури) в разі точок і п'ятен, не зникаючих при надавленні і залишаючих після себе темну пігментацію. Цей симптом, свідчить про активність патологічного процесу і не повинен бути расценен як прояв лікарської алергії, що обмежить застосування медикаментозних препаратів і ускладнить лікування.

Серед ендокринних захворювань підвищення на наявність алергічного ураження шкіри, в частині, набутку Квінке, найбільш часто зустрічається при аутоімунному тиреоїдиті.

Отечність обличчя, особливо навколо очей, набутку рук, набутку ніг, набутку шкіри рук і ніг нерідко може бути першим проявом аутоімунного тиреоїдиту. В медичній літературі описані симптоми з обох сторін шкіри може супроводжувати як гіпер-, так і гіпофункцію щитовидної залози. Додаткові симптоми в разі ін'єкції судів склер, слезотечення, екзофтальм, повинні націлити клініциста на дослідження структури і функції щитовидної залози для встановлення точного діагнозу, так як змінений в клініко-лабораторних даних, характерних для алергічного набутку, в цьому разі спостерігатися не буде. При поясненні причин розвитку ураження шкіри в разі претибіальних мікседем і офтальмопатії висказується передположення про суттєву роль порушень в клітинному звені імунітету (збільшення імунорегуляторного індексу, популяції активних Т-лімфоцитів), а також з вироботкою при аутоімунному тиреоїдиті як тиреостимулюючих, так і тиреоблокуючих антител. Цей факт обумовлює не тільки появу однонаправлених змін шкіри при аутоімунному тиреоїдиті з різними варіантами функції щитовидної залози, но і застосування імунокоригуючих препаратів поміж основних патогенетических при даній патології.

Різними шкірними висипаннями можуть проявлятися дерматомикози. В нинішній час мікози шкіри набули значительну поширеність в усіх країнах світу. Значительна кількість грибів є сапрофітами (набувають в симбіозі з макроорганізмом), однак, під впливом несприятливих зовнішніх і внутрішніх факторів вони стають патогенними. Інфікованість грибами сприяють особливості середовища, висока температура навколишнього середовища, підвищена потливість, мікротравми і мацерация, зниження реактивності організму, ендокринні порушення, гіповітамінози, антисанітарія. Розвиток грибкової інфекції в організмі включає кілька етапів — носительство, інвазію і/або сенсibiliзацію. Після проходження перших двох етапів при втручанні грибов в статеву пластинку слизової оболонки їх клітки вступають в взаємодію з нейтрофілами, макрофагами і лімфоцитами. Макрофаги потенціально здатні до знищення грибов, однак, їх фунгіцидні системи менш активні, ніж у нейтрофілів. Роль макрофагов заключається в активації клітинного звену імунітету. Сенсibiliзовані Т-лімфоцити під впливом антигенів грибов, виробляють лімфокини,

спричиняючи активацію макрофагов, затримку їх міграції, агрегації з утворенням гігантських клітин. В результаті цього формуються мікотическі гранули, які є характерним ознакою тривалого існуючого мікотического процесу, розвивающегося в умовах гіперчутливості замедленого типу. Розвитку мікобіоти сприяють антропогенні впливи, місця вологості, застосування негігістостійких матеріалів — целюлози, деревини, паперу, картону, тканин, паперобумажних лент, лакованих, що призводить до набутку і біоповраженню будівель. Довге перебування осіб в таких приміщеннях підвищує ймовірність патогенного впливу грибов на них, а при генетическій передислокації до атопії — до мікотическої сенсibiliзації. Вот чому знання особливостей дерматомикозів необхідно для встановлення точного діагнозу і коректної терапії, якщо у боліхного має місце упорний синдром, імітуючий КР, з неефективним застосуванням десенсibiliзуючої терапії.

Наприклад, при паховій епідермофтії місця ураження звичайно локалізуються в складках шкіри (пахових, міжпальцевих, підмышечних і др.), но нерідко в патологічний процес залучається шкіра волосистої частини голови, туловища, кінцівок. Утворюються рожеві округлі, з шелушенням в центрі місця, по краю котрих визначається набуткий валік, складається з бульбашок, пустул, ерозій, корок, чешуек, може спостерігатися мокнутие. В місцях висипання часто спостерігається сильний набуткий зуд. В аналізі крові іноді виявляється невисока еозінофілія. Застосування антигістамінних препаратів дає тимчасовий симптоматический протизудний ефект. В діагностиці обов'язковими є консультація дерматолога і мікроскопічне дослідження соскоба з місця ураження шкіри.

При руброфтії кистей на ладонях, тыле пальців, запястьє шкіра червоно-сінього кольору, суха. По периферії місць ураження визначається валік, складається з вузликів, бульбашок, корок. Суб'єктивно беспокоить зуд. При руброфтії гладкої шкіри на туловищі, ягодицях спостерігаються глибокі фолікулярно-узлові елементи з вираженим зудом. В складках шкіри утворюються крупні жовто-червоні шелушачі місця ураження з фестончатою кромкою в разі дуг, колек, гірлянд. По периферії відзначається валік, складається з вузликів і корочек. На тыльній поверхності, сводах і подошвенній поверхності стоп можуть спостерігатися гіперемія, інфільтрація, вузлики, бульбашки, корки, муковідне шелушення. В такій ситуації обов'язково слід оглянути нігті, на котрих в товщі ногтевої пластинки можна помітити білі або жовті місця, половини. Ногтева пластинка може бути утолщеною, деформованою, крошачей.

При такому грибковому ураженні гладкої шкіри, як трихофтія, на відкритих місцях шкіри (лицо, шия) спостерігаються округлі еритематозно-сквамозні місця ураження з четкими приподнятимися кромками, складаються з везикул, пустул, корок, котрі схильні до периферическому росту і зливанню. В центральній частині місць відзначається регрес. Пацієнти звичайно беспокоить виражений набуткий зуд. Деякі форми трихофтії супроводжуються інтоксикацією з субфебрильною температурою, лимфаденітом і вторичними алергіческими висипаннями (трихофтідами),

Продолжение на стр. 56.

Г.П. Победенная, д.м.н., профессор, Луганский государственный медицинский университет

## Маски аллергических болезней у взрослых в практике клинициста

Продолжение. Начало на стр. 53.

которые могут быть везикулезными, лихеноидными, уртикарными, узловатыми, эритематозно-сквамозными. Подобной клинической картине может длительное время предшествовать период стертых клинических симптомов с поражением кожи рук и/или ног. Внимательный осмотр всех участков кожи пациента, в том числе и волосистой части головы, своевременная консультация дерматолога и микроскопическое обследование помогут определиться с диагнозом того или иного микоза.

Синдром КР с эозинофилией крови очень часто имеет место при **гельминтозах**. Помимо общего неблагоприятного воздействия гельминтов на организм, связанного с патологическими изменениями тех органов, где локализуются, они вызывают сенсибилизацию организма. Диагностика некоторых из них облегчается тем, что обнаружение яиц гельминтов (при аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе, некаторозе, описторхозе), личинок (стронгилоидоз) возможно при лабораторном исследовании фекалий, дуоденального содержимого, мочи и т.д. Иммунологические тесты имеют значение при малоинтенсивных инвазиях с невыраженной клинической симптоматикой, в частности, при длительной КР. Следует отметить, что заражение некоторыми из них (анкилостомозом, некаторозом и стронгилоидозом) возможно не только при употреблении термически необработанных воды и пищи, но и путем проникновения личинок через кожу, например, при ходьбе босиком.

В клинической картине трихинеллеза, токсокароза может наблюдаться эритематозно-папулезная сыпь, отек лица, бронхообструктивный синдром, значительная эозинофилия (40-70%). В то же время диагностика таких гельминтозов невозможна при исследовании кала, что связано с особенностью миграции возбудителей. Установлению диагноза существенно помогает тщательный сбор анамнеза, так как заражение трихинеллами происходит при употреблении свиного мяса, зараженного трихинеллами, а также мяса диких животных (медвежатины, дикого кабана), токсокарами – при контакте с собаками и несоблюдении правил личной гигиены, а также иммуноферментный анализ с обнаружением высокого уровня антител к трихинелле или токсокаре.

Иногда дифференциально-диагностические трудности с аллергическими поражениями кожи возникают у больных с **Лайм-боррелиозом**. Наиболее часто (более чем в 60%) случаев наблюдается локализованная эритемная форма. Причиной является укусы клеща, на месте которого остается маленькая красная папула. Иногда укусы остаются незамеченными для больного. Через 3-32 дня наблюдается разрастающаяся эритема вокруг папулы. С ростом площади покраснения становится заметным просветление в центре. Наружные края эритемы ярко-красные, могут быть плоскими или выпуклыми. Очаг обычно горячий на ощупь, некоторые больные отмечают зуд или болезненность. Для специфического подтверждения диагноза рекомендовано определение антител классов IgM и IgG к боррелиям методом иммуноферментного анализа.

Тщательных дифференциально-диагностических усилий требуют синдромы, сопровождающиеся высокой **эозинофилией** крови. Повреждающее действие эозинофилов на ткани обусловлено их способностью вырабатывать токсические медиаторы воспаления, которые хранятся в гранулах и высвобождаются после активации клетки. Гранулы содержат кристаллоидное ядро, состоящее из главного основного протеина и матрикса. У больных с эозинофилией главный основной протеин дает цитотоксический эффект на эпителий дыхательных путей и запускает дегрануляцию тучных клеток и эозинофилов, способствует продукции цистеиниловых лейкотриенов и широкого спектра провоспалительных цитокинов. По количеству клеток в периферической крови эозинофилия классифицируется как мягкая (500-1500 клеток в 1 мм<sup>3</sup>), умеренная (1500-5000 клеток в 1 мм<sup>3</sup>) и тяжелая (более 5000 клеток в 1 мм<sup>3</sup>).

Среди эозинофилий выделяют (по Tefferi A. и соавт., 2006):

- вторичную эозинофилию (неклональную),
- клональную эозинофилию (наличие в костном мозге цитогенетического или молекулярного маркера),
- идиопатическую эозинофилию (невторичную и неклональную).

В медицинской литературе описаны единичные случаи семейной эозинофилии, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется стабильным числом эозинофилов и мягким клиническим течением.

Длительная значительная эозинофилия негативно влияет на организм независимо от ее характера, так как из эозинофилов высвобождаются цитокины и другие белковые вещества, которые повреждают эндотелий сосудов, миелиновые нервные волокна, ткани, что приводит к поражению сердца, легких, кожи, нервной системы, суставов, пищеварительного тракта. К вторичным (неклональным) эозинофилиям относятся реактивные эозинофилии при аллергических болезнях, паразитозах, воздействии медикаментов, заболеваниях кожи (пузырчатка, экзема, экфолиативный дерматит – пемфигус). К менее известным – криптогенная легочная эозинофилия, синдром Леффлера (или пристеночный эндокардит), синдром Черджа-Стросс, узелковый периартериит. Сходство клинических и морфологических проявлений этих заболеваний создает определенные дифференциально-диагностические трудности, требует привлечения значительного количества лабораторных исследований и внимания специалистов соответствующего профиля. Эозинофилия может также быть одним из ранних симптомов солидных опухолей, например, рака щитовидной железы, желудка, гипернефромы и т.д. Причиной эозинофилий при солидных опухолях считают хемотаксические факторы эозинофилов, которые продуцируются самой опухолью.

Клональная эозинофилия наблюдается также при некоторых лимфолифопролиферативных процессах (лимфогранулематозе, Т-клеточной лимфоме, Т-клеточной острой лейкемии, острой и хронической миелоидной лейкемии, эритремии, эссенциальной тромбоцитемии, миело-

диспластическом синдроме, системном мастоцитозе). Установлено, что эозинофилия у больных с пролиферацией опухолевых клонов Т-клеток связана с продукцией этими клетками цитокинов, в частности IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора.

Идиопатическая эозинофилия проявляется гиперэозинофильным синдромом (ГЭС). Это гетерогенная группа миелолифопролиферативных заболеваний, которые характеризуются гиперпродукцией эозинофильных гранулоцитов и инфильтрацией ими разных органов и систем, лейкоцитозом. Диагноз ГЭС является обоснованным, если количество эозинофилов в периферической крови более  $1,5 \times 10^9 / л$  удерживается дольше 6 мес при отсутствии известных причин, которые могут обусловить эозинофилию и при наличии поражения одного или нескольких органов (кожа, сердце, печень, селезенка). Известно, что у некоторых больных ГЭС может иметь клональную характеристику злокачественного миелолифопролиферативного заболевания и прогрессировать в острый эозинофильный лейкоз. Клинические проявления ГЭС разнообразны. Наиболее часто болеют мужчины 20-50 лет, однако болезнь может поражать и женщин. У половины больных могут наблюдаться поражения кожи по типу КР или папулезная сыпь, зуд. Более чем в 50% случаев поражается сердечно-сосудистая система, со стороны легких отмечается одышка, непродуктивный кашель, развивается фиброз легких, нередко поражения пищеварительного тракта, полинейропатия, боли в мышцах и суставах. В половине случаев диагностируется умеренная анемия, в количестве тромбоцитов – разнонаправленные изменения. У трети больных выявляется повышенный уровень IgE и высокая продукция IL-5. В силу гетерогенности клинических проявлений заболевания дифференциальная диагностика ГЭС сложна, больные нуждаются дополнительно в цитогенетических и молекулярных исследованиях. В большинстве случаев можно рекомендовать выжидательную тактику. При поражении внутренних органов лечением первой линии является назначение глюкокортикоидов. При их неэффективности препаратами второй линии являются интерферон- $\alpha$ , гидроксимочевина, рассматривается применение иматиниба, моноклональных антител (меполлизумаб – анти-IL-5).

Лечение больных эозинофилиями с системными проявлениями должно быть направлено на снижение количества эозинофилов или блокирование их действия. К препаратам, которые угнетают выработку эозинофилов и образование их продуктов, относятся глюкокортикоиды, цитостатики и интерферон- $\alpha$ . У большинства больных терапия глюкокортикоидами способствует снижению числа эозинофилов, однако в некоторых случаях наблюдается устойчивость к лечению. Объяснением этому может служить уменьшение количества кортикостероидных рецепторов и изменение уровня активирующего протеина-1. Интерферон- $\alpha$ , предложенный для лечения эозинофилий, угнетает дегрануляцию и эффекторную функцию эозинофилов. Препаратами второго ряда при лечении эозинофильного синдрома являются антигистаминные препараты нового поколения, которые угнетают дегрануляцию и накопление эозинофилов в тканях. Блокаторы лейкотриеновых рецепторов способствуют блокаде функции эозинофилов, предупреждают сокращение гладкой мускулатуры и увеличение сосудистой проницаемости. При лечении гиперэозинофилии нередко используют циклоспорин, который угнетает транскрипцию цитокинов в эозинофилах (например, IL-5).

Маской аллергического поражения глаз в практике аллерголога могут быть хламидийные и вирусные **конъюнктивиты**.

Начало заболевания хламидийным конъюнктивитом может наблюдаться в летний период («бассейновый» конъюнктивит). Заболевание проявляется покраснением сначала одного глаза, затем поражается второй, одновременно наблюдаются слизистые выделения из глаз, зуд и отечность век. Болезнь часто рецидивирует, применение традиционного лечения аллергического конъюнктивита неэффективно, что и позволяет заподозрить инфекционное поражение глаз. Заражение происходит через воду при купании в общественных местах – бани, бассейны. «Конъюнктивиты купальщиков» зачастую принимают характер эпидемии: концентрация хлора в воде недостаточна для инактивации хламидий. Другим путем заражения является перенос возбудителя в глаза, конъюнктивальный мешок через загрязненные выделениями руки и предметы быта (полотенца, носовой платок). Офтальмохламидиоз часто сопровождает урогенитальный хламидиоз, вторичное поражение синовиальных оболочек суставов (синдром Рейтера).

Для диагностики используется визуальный осмотр специалиста-офтальмолога, обнаружение включений хламидий в соскобе из глаз, серологический метод с определением антител к хламидиям. Все эти методы нужны для определения объема поражения и назначения адекватной терапии.

Дифференциально-диагностические трудности с аллергическим конъюнктивитом могут возникнуть у аллерголога при обследовании пациентов с вирусными поражениями глаз. При этом следует тщательно изучать анамнез – заболевание, как правило, начинается с одного глаза (затем поражается и второй) и характеризуется слезотечением, краснотой и раздражением глаз, ощущением инородного тела в глазу. Часто вирусные конъюнктивиты встречаются вместе с инфекцией дыхательных путей. Консультация и обследование у офтальмолога, назначение противовирусных препаратов дает хороший клинический эффект. Антигистаминные препараты могут применяться как симптоматические.

Еще одно из состояний, которые вызывают затруднение в диагнозе и, что важно, в лечении – **ринит беременных**. Именно он нередко служит поводом для обращения к аллергологу, особенно, если начинается в летнее время. Будущие мамы в первую очередь думают об аллергии, но главная причина этого состояния – гормональная перестройка организма, из-за чего отекает слизистая носа, иногда и другие слизистые оболочки. При постановке диагноза важен осмотр отоларинголога для исключения инфекционного ринита и изменений слизистой, характерных для аллергического ринита. Важным является исследование клинического анализа крови с подсчетом эозинофилов, мазка-отпечатка из носа, общего IgE. Если окончательно является диагноз ринит беременных, назначается щадящее лечение – промывание слизистой носа специально разработанными гипертоническими растворами, по возможности – применение физиотерапевтических методов лечения. После разрешения беременности симптомы заболевания исчезают.

**Таким образом, разнообразие заболеваний, которые в своей манифестации или развитии могут иметь симптомы, напоминающие аллергическое заболевание, требует знания их клинических особенностей, объема диагностических мероприятий, которые будут способствовать установлению точного диагноза и определяют направления эффективного лечения.**

Список литературы находится в редакции. 