

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Реферат

На тему : «Легочные эозинофилии.»

Выполнила: ординатор 1 года
Ерлыкова Дарья Геннадьевна.

Проверила: к.м.н., доц.
Мамаева Марина Геннадьевна

2023г

Оглавление:

1. Введение.....	2
2. Общая информация об эозинофилах.....	2-4
3. Понятие о легочных эозинофилиях	4
4. Классификация	4-5
5. Идиопатический хроническая эозинофильная пневмония.....	6-8
6. Идиопатический острая эозинофильная пневмония.....	9-11
7. Синдром Чардж-Стросса.....	11-17
8. Идиопатический гиперэозинофильный синдром.....	17-19
9. Паразитарная эозинофильная пневмония.....	19-21
10. Синдром Леффлера	21-24
11. Лекарственные эозинофилии	24-25
12. Заключение	25
13. Список литературы	26-27

Введение.

Легочные эозинофилии (синоним: PIE-синдром – pulmonary infiltration with eosinophilia) включают в себя различные инфильтративные легочные заболевания, характеризующиеся преходящими легочными инфильтратами и эозинофилией крови, превышающей $1,0 \times 10^9/\text{л}$, в сочетании с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте.

Эозинофил впервые был обнаружен Wharton Jones в 1846 г., а описан как отдельный клеточный элемент Paul Ehrlich в 1879 г. Именно Ehrlich применил для гистологической окраски крови и тканей кислый краситель эозин, названный в честь греческой богини утренней зари. Он показал, что эозинофилы составляют от 1 до 3 % лейкоцитов периферической крови у здоровых индивидуумов, и заметил, что содержание этих клеток в различных органах и тканях, включая дыхательные и мочеполовые пути, подслизистый слой желудочно-кишечного тракта, различается. В 1922 г. A.Ellis описал связь эозинофилии крови и тканей с бронхиальной астмой (БА). В классической статье по патологии астмы H.Huber и K.Kössler обратили особое внимание на массивную эозинофилию крови и ткани легких больных, умерших от астматического статуса. Этот феномен произвел на них такое впечатление, что они писали: "Совпадение эозинофилии мокроты и крови у одного и того же индивидуума, по-видимому, является патогномоничным симптомом астматического статуса и эта тканевая эозинофилия является феноменом, имеющим далеко идущие последствия, который, если будет понят полностью, бесспорно, намного облегчит выяснение патогенеза астмы. В 30х гг. XX века P.Kallos и L.Kallos отметили выраженную бронхиальную эозинофилию, наблюдаемую у умерших от БА людей и у сенсibilизированных морских свинок, которым вводили аэрозоль антигена. В 1975 г. B.Horn et al. обнаружили у больных БА обратную корреляционную зависимость между числом эозинофилов в периферической крови и значением объема форсированного выдоха за 1ю с (ОФВ1). В XX в. накопилось много информации об эозинофилах: повышение числа клеток было связано с БА и гельминтной инвазией, также число эозинофилов значительно повышалось в тканях животных после анафилактической реакции. Последнее позволило предположить, что эозинофилы обеспечивают гиперчувствительность при анафилаксии. Эта гипотеза оставалась основным объяснением функции эозинофилов с начала века до 1980х гг. В настоящее время известно, что эозинофилы обладают способностью убивать гельминтов, разрушать ткани и вызывать болезни.

Общая информация об эозинофилах.

Эозинофилы – это неделящиеся гранулоциты, которые, как и другие полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ), непрерывно образуются в костном мозге из единой стволовой клетки. Эозинофилопоэз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют Т-лимфоциты путем секреции колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и ИЛ-5. Кроме того, ИЛ-5 и ГМ-КСФ активируют эозинофилы, индуцируя переход клеток из нормальной плотности в низкую (меньше $1,085$).

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10-12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3-4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6-12 часов). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу, где остаются в течение 10-14 дней. На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 200-300 эозинофилов в костном мозге и 100-200 в других тканях.

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12-17 мкм; они обычно несколько крупнее, чем нейтрофилы. В отличие от зрелых полиморфноядерных лейкоцитов, ядра которых имеют около четырех долек, ядра эозинофилов, как правило, состоят из двух долек, связанных между собой нитью. Основным своеобразием их цитоплазмы является наличие двух

типов специфических гранул (больших и малых), которые имеют красный или оранжевый цвет. Даже в плохо окрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны и отчетливо крупнее. Большие гранулы содержат основные протеины, которые являются уникальными для эозинофилов. К ним относятся: большой основной протеин (БОП), эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза (ЭПО), эозинофильный нейротоксин (ЭН), ранее называемый эозинофильным протеином X, и гомолог БОП. Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу В и кислую фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов. Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко-Лейдена) – фермент мембран эозинофилов – не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности. Миграция и активация эозинофилов происходят под влиянием различных хемотаксических факторов, среди которых ИЛ-5, содержащих IgG2 или IgE, иммунные комплексы, активированные компоненты системы комплемента. Активация эозинофилов завершается дегрануляцией с выбросом биологически активных субстанций с большим спектром действия (БОП с токсическим и деструктивным потенциалом, свободные радикалы кислорода, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов, факторы роста и др.). Активированные эозинофилы могут вызывать спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышать сосудистую проницаемость, бронхиальную гиперреактивность, усиливать процессы фиброза. Функции эозинофилов точно неизвестны. Они обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов, таких как ПМЯЛ и моноциты. Хотя эозинофилы способны к фагоцитозу, они уничтожают находящиеся внутри них бактерии менее эффективно, чем нейтрофилы. Прямых доказательств того, что эозинофилы убивают паразитов *in vivo*, нет, но они токсичны для гельминтов *in vitro*, и гельминтозы часто сопровождаются эозинофилией. Эозинофилы могут модулировать реакции гиперчувствительности немедленного типа, инактивируя медиаторы, высвобождаемые тучными клетками (гистамин, лейкотриены, лизофосфолипиды и гепарин). БОП и ЭКП токсичны для некоторых паразитов и клеток млекопитающих. ЭН способен серьезно повреждать миелиновые нервные волокна. БОП и ЭКП связывают гепарин и нейтрализуют его противосвертывающую активность. ЭПО в присутствии перекиси водорода и галогенов генерирует окислительные радикалы. Длительная эозинофилия иногда приводит к повреждению тканей, механизмы которого пока не ясны. Степень повреждения связана с эозинофильной инфильтрацией тканей, продолжительностью эозинофилии и степенью активации эозинофилов. Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных болезни Леффлера (эозинофильный фибропластический эндокардит) и идиопатическому гиперэозинофильному синдрому.

Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5% лейкоцитов. В абсолютных числах за норму принято 50-250 эозинофилов в 1 мкл ($50-250 \times 10^6/\text{л}$) периферической крови. Критическим уровнем, который указывает на патологический процесс, связанный с увеличением числа эозинофилов, является уровень клеток, превышающий 450 в 1 мкл.

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у здоровых людей варьирует. Суточные колебания числа эозинофилов находятся в обратной зависимости от уровня кортизола в плазме, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум – на утренние. В различных клинических ситуациях активация эозинофилов может происходить разными, недостаточно изученными механизмами, и результаты этой активации могут носить как защитный (в большей или меньшей степени) характер (при гельминтозах, аллергических болезнях), так и явно патологический (при гранулематозных процессах). Изначально, в ситуациях с нормальной реактивностью, основная функция эозинофилов заключается в ограничении аллергических процессов: эозинофилы препятствуют их генерализации путем утилизации медиаторов аллергического воспаления и локализации воспалительного ответа. Однако при патологии эта мера защиты выходит за рамки биологической целесообразности и начинает приобретать черты того или иного заболевания.

Хотя общепринятой классификации ЛЭ не существует, эти заболевания можно разделить по причинам их возникновения и по клиническим проявлениям. Четкие клинические и рентгенологические характеристики, а также выявление причин их возникновения позволяют выделить несколько, хорошо определяемых групп заболеваний ЛЭ.

Понятие о легочных эозинофилиях.

Легочные эозинофилии, или эозинофильные болезни легких, включают в себя разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, связанными с эозинофилией ткани легкого и / или периферической крови. Диагноз ставится при наличии одного из следующих критериев:

- 1) инфильтраты в легких и эозинофилия периферической крови;
- 2) эозинофилия ткани легкого, подтвержденная приоткрытой биопсии или бронхобиопсии;
- 3) повышение числа эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Воспалительный инфильтрат в легких содержит макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения является эозинофилия.

Легочные эозинофилии – большая гетерогенная группа патологических состояний, проявляющаяся рентгенологически наличием затемнений в легких, повышением содержания эозинофилов в легочной ткани и нередко – в периферической крови. В ряде случаев легочные эозинофилии (ЛЭ) могут протекать бессимптомно и спонтанно подвергаться полному обратному развитию, но некоторые формы легочных эозинофилий представляют серьезную угрозу здоровью и жизни больных и требуют неотложного лечения.

Швейцарский клиницист Леффлер впервые в 1932 г. опубликовал работу, посвященную дифференциальной диагностике легочных инфильтратов. Он описал четырех пациентов, у которых клиническая картина характеризовалась минимальными проявлениями со стороны дыхательных путей, гиперэозинофилией и самостоятельно разрешающимися инфильтратами, которые диагностировались только при рентгенографии грудной клетки.

Классификация легочных эозинофилий.

I. Легочные эозинофилии неустановленной природы:

1. Локальные ЛЭ:

- а) идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония;
- б) идиопатическая острая эозинофильная пневмония.

2. Легочные эозинофилии с системными проявлениями:

- а) синдром Чардж-Стросса;
- б) гиперэозинофильный синдром.

II. Легочные эозинофилии известной природы:

1. Эозинофильные пневмонии паразитарного происхождения.
2. Аллергический бронхолегочный аспергиллез.
3. Бронхоцентрическая гранулема.
4. Эозинофильные пневмонии, вызванные лекарственными препаратами.

5. Эозинофильные пневмонии, вызванные токсическими агентами.

6. Эозинофильные пневмонии, вызванные лучевой терапией в области грудной клетки.

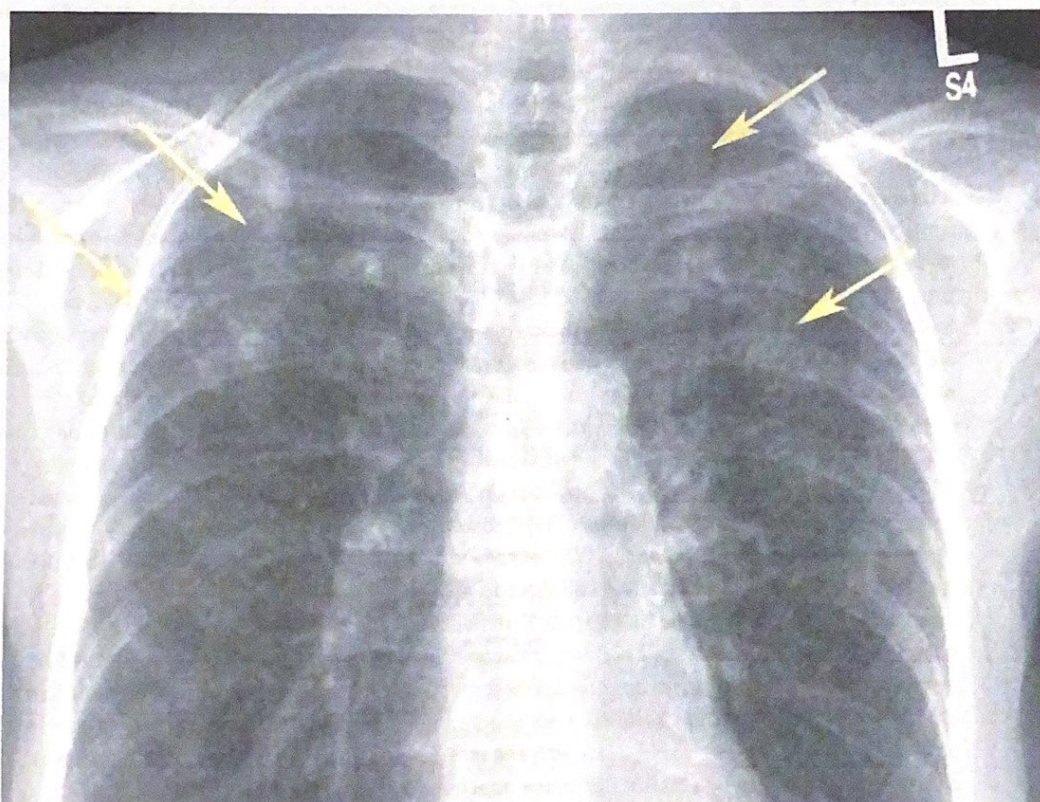
III. Легочные эозинофилии при других заболеваниях легкого:

1. Астма и эозинофильный бронхит.

2. Идиопатические интерстициальные пневмонии.

3. Гистиоцитоз X.

4. Трансплантация легкого.



Эозинофильная пневмония.

Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония.

Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП) – хронически протекающее заболевание, обусловленное скоплением экссудата и эозинофилов в просвете альвеол, инфильтрацией эозинофилами альвеолярных стенок и интерстициальной ткани, формированием микроабсцессов и облитерирующего бронхиолита. Термин «хроническая эозинофильная пневмония» (ХЭП) был введен в клиническую практику Carrington et al. в 1969 г. Авторы наблюдали группу больных из девяти человек, все они были женщины в возрасте около пятидесяти лет. Основные клинические проявления – снижение массы тела, ночные поты, нарастающая в своей интенсивности одышка. Шесть женщин из девяти страдали бронхиальной астмой, но характер одышки у них существенно изменился и присоединились симптомы общей интоксикации. Особое внимание привлекли изменения, выявленные при проведении рентгенографии органов грудной клетки. У всех больных были выявлены легочные инфильтраты, расположенные по периферии, так что создавалось впечатление о наличии жидкости в плевральной полости. В последующие годы к этой клинической проблеме возвращались многие авторы (Murray J., Nadel J., 1988; Thurlbeck M., Churg A., 1995 и др.). К тому времени сформировалась клиническая концепция хронической эозинофильной пневмонии. Болезнь не протекает так остро и с признаками острой дыхательной недостаточности, как это наблюдается при идиопатической острой эозинофильной пневмонии (ИОЭП). Другая отличительная особенность, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с простой эозинофильной пневмонией – легочные инфильтраты спонтанно не разрешаются, и больные ИХЭП нуждаются в лечении. Наконец, при этой форме пневмонии установлены характерные рентгенологические и морфологические изменения, что и предопределило правомерность выделения этой категории больных. Причина возникновения ИХЭП остается мало изученной, поэтому ее рассматривают как идиопатическое заболевание. В последние годы появились сообщения о роли лекарственных средств, индуцирующих ее возникновение. В эту группу лекарственных препаратов внесены блеомицин, нитрофураны, парааминосалициловая кислота, пенициллин, сульфаниламиды, а также кокаин, соли никеля. ИХЭП характеризуется прогрессирующим началом симптомов в течение нескольких недель, со средним интервалом в 4 месяца между началом симптомов и постановкой диагноза. Наиболее частые симптомы – кашель, диспноэ и за грудиной боли, часто сопровождаемые усталостью, недомоганием, лихорадкой и потерей массы тела. Кровохарканье и плевральный выпот встречаются редко. При физикальном обследовании свисты, крепитация обнаруживаются у одной трети пациентов. Хронический ринит или синусит присутствуют у 20% пациентов. Большинство пациентов с ИХЭП были некурящие. Это предполагает, что курение может оказывать защитную роль. ИХЭП встречается главным образом у женщин с соотношением женщин и мужчин 2:1, со средним возрастом 45 лет и наличием в анамнезе атопии приблизительно у половины пациентов. Предшествующая астма может присутствовать у двух третей пациентов и может иметь более тяжелое течение после появления ИХЭП, требуя долгосрочного перорального приема кортикостероидов. Астма может также проявляться одновременно с ИХЭП или развиться после нее. Проявление ИХЭП может быть у пациентов как с астмой, так и без астмы. Нет данных, что аллергенспецифическая иммунотерапия может способствовать развитию ИХЭП. Большим подспорьем в постановке диагноза служат рентгенологические методы. При рентгенографии органов грудной клетки у большинства больных выявляются периферические, несегментарные, облаковидные инфильтраты, иногда феномен «матового стекла». Они преимущественно локализируются в области верхушек легких и чаще аксиллярно. Компьютерная томография легких позволяет получить более точную диагностическую информацию о локализации инфильтратов, их распространенности и связи с плеврой. На компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) затемнения являются почти всегда двусторонними и преобладают в верхних долях. Наиболее частые признаки при КТВР – это

сосуществующие периферическое «матовое стекло» и консолидирующие инфильтраты. Кроме этого отмечается утолщение линии перегородки, затемнение в виде тяжа параллельно грудной клетке, сегментарный или долевого ателектаз, мелкие плевральные выпоты или увеличение лимфатических узлов средостения. Эозинофилия периферической крови обычно высокая и таким образом является одним из критериев диагностики ИХЭП. Эозинофилы составляют 20-40% от общего числа лейкоцитов. Среактивный белок и СОЭ повышены. Общий уровень IgE увеличен приблизительно в половине случаев. Могут присутствовать циркулирующие иммунные комплексы и иногда антиядерные антитела. Заметно увеличен уровень ЭН в моче, который указывает на активную дегрануляцию эозинофилов. Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) является необходимой диагностической процедурой у больных ИХЭП. Отмечается выраженная альвеолярная эозинофилия (обычно > 40%) в БАЛ и увеличение количества дифференцированных клеток является основой ИХЭП. Повышенный процент нейтрофилов, тучных клеток и/или лимфоцитов (главным образом Т-клетки памяти с CD4+, CD45RO+, CD45RA-, CD62L-поверхностный фенотип антигена) также может быть обнаружен в БАЛ. Количество эозинофилов в БАЛ быстро снижается после лечения кортикостероидами. Эозинофилы в БАЛ у пациентов с ИХЭП освобождают протеины эозинофилов и показывают дегранулированный паттерн на электронной микроскопии и повышенную поверхностную экспрессию CD44, адгезивных молекул, которые участвуют в привлечении клеток, в то время как растворимая CD44 также увеличена в жидкости БАЛ. Активация эозинофилов может быть ограничена эозинофилами тканей, так как экспрессия антигена лейкоцита человека (HLA)DR присутствует в 86% альвеолярных эозинофилов в противоположность только 7% эозинофилов крови у пациентов с ИХЭП. Отмечается увеличение в БАЛ ЭН, ЭКП и иммуноглобулинов, а также хемокинов эозинофилов, эотаксина и хемокинов, регулируемых тимусом и активизацией (TARC/CCL17), Th2 цитокинов ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-18. Внелегочные проявления встречаются редко при ИХЭП, и они могут проявляться следующими симптомами: артралгиями, аномалией зубца S-T на электрокардиограмме, острым перикардитом, повышенными печеночными пробами в сыворотке, множественным невритом, кожными узлами или васкулитом, диареей или болями в области живота вследствие эозинофильного энтерита. Такие пациенты с внелегочными проявлениями часто подвергаются лечению кортикостероидами, которые могут предотвратить развитие системных васкулитов. Тесты легочной функции при ИХЭП показывают обструктивные нарушения приблизительно у половины пациентов и рестриктивные нарушения в половине случаев. РаО₂ 10 кПа или меньше присутствует у двух третей пациентов. Фактор переноса СО₂ < 80% от прогнозируемого обнаружен в половине случаев. Лечение обычно сопровождается быстрой нормализацией легочных тестов, за исключением некоторых пациентов, у которых обструктивные и рестриктивные нарушения могут сохраняться. Патоморфологические изменения при ИХЭП характеризуются скоплением в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов с заметным увеличением числа эозинофилов. Макрофаги содержат фагоцитируемые ими гранулы эозинофилов. На ранних стадиях заболевания наблюдается белковый экссудат в межальвеолярных перегородках, с формированием эозинофильных абсцессов и появлением гистиоцитов. Отмечается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, которая сопровождается воспалительными реакциями интерстициальной ткани.

Достаточно сложной является дифференциальная морфологическая диагностика ИХЭП с синдромом Чардж-Стросса, эозинофильной гранулемой, десквамативной интерстициальной пневмонией и гранулематозом Вегенера:

- отличительной морфологической чертой синдрома Чардж Стросса являются признаки гранулематозного васкулита и развитие некротической гранулемы, что не характерно для больных хронической эозинофильной пневмонией;
- при эозинофильной гранулеме преобладают изменения в интерстициальной легочной ткани, в которой заметно возрастает число гистиоцитов, появляются клетки Langerhans, а также

эозинофилы; – десквамативная интерстициальная пневмония, описанная А.А. Liebow, характеризуется аккумуляцией альвеолярных макрофагов в альвеолярном пространстве. Эозинофилы при этой форме воспалительной реакции не определяются;

– гранулематоз Вегенера характеризуется развитием ангиоцентрической гранулемы, которая осложняется асептическим некрозом;

– морфологические отличия при инфекционных легочных процессах, при которых удается идентифицировать патоген, что исключает идиопатическую природу ИХЭП. Лечение при ИХЭП основано на применении глюкокортикостероидов.

Терапия.

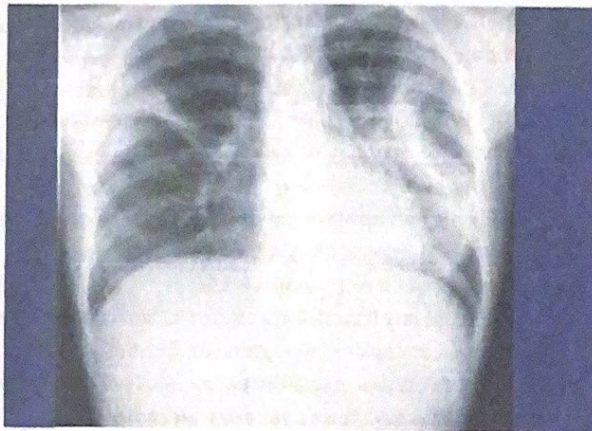
Следует подчеркнуть, что приблизительно у 10% больных выздоровление наступает без применения каких-либо лекарственных средств. Учитывая подострое течение болезни и возможность спонтанного разрешения воспалительного процесса, необходимо проявлять сдержанность при назначении медикаментозной терапии. В практическом смысле это означает, что больные нуждаются в проведении доказательной диагностики, динамического наблюдения за течением болезни, и только после этого решается вопрос о назначении глюкокортикостероидов. Адекватная терапия у больных хронической эозинофильной пневмонией основана на применении преднизолона в дозе от 40 до 60 мг в сутки. Данная доза сохраняется в течение 2-6 недель до полного разрешения инфильтратов в легочной ткани, после чего суточная доза преднизолона снижается до 20-30 мг в сутки и лечение продолжается еще восемь недель. Подобная жесткая схема назначения системных глюкокортикостероидов продиктована тем, что у этой категории больных достаточно часто происходит обострение болезни (по типу синдрома отмены). Рекомендуется альтернирующая схема назначения глюкокортикостероидов. Если болезнь осложняется развитием симптомов острой дыхательной недостаточности, то рекомендуется прибегать к пульс-терапии. С этой целью используется метилпреднизолон, который назначают в дозе 250 мг внутривенно каждые 6 часов, сочетая с приемом препаратов *per os*. Обострение заболевания происходит более чем у 80% больных ИХЭП и наблюдается в сроки от нескольких месяцев до года. При обострении заболевания необходимо вернуться к исходным дозам глюкокортикостероидов, чтобы добиться хорошего контроля над течением заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды во время пика заболевания не рекомендуется назначать; их применяют в период снижения дозы преднизолона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены.

Критериями эффективности проводимой терапии являются исчезновение одышки, нормализация температуры тела, снижение числа эозинофилов в периферической крови. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки большинство инфильтратов в течение короткого времени подвергаются обратному развитию. Обычно при правильно подобранной дозе преднизолона и чувствительности к нему процесс разрешается в течение двух недель. Более чувствительным методом в оценке эффективности терапии преднизолоном является компьютерная томография, которая позволяет проследить этапы разрешения пневмонии. В оценке эффективности терапии большое значение имеет нормализация числа эозинофилов в периферической крови и их исчезновение в бронхиальном секрете, снижение уровня IgE и нормализация СОЭ. Клиническая проблема состоит в предупреждении нежелательных побочных эффектов при проведении терапии преднизолоном. Обычно лечение рекомендуется проводить в течение 6-9 месяцев. Прогноз считается неблагоприятным, если при указанной тактике ведения больного ИХЭП наступает обострение заболевания.

Идиопатическая острая эозинофильная пневмония.

Идиопатическая острая эозинофильная пневмония – вариант ЛЭ с остро возникающей и ярко выраженной клинической картиной, в которой доминируют явления интоксикации и респираторные симптомы, вплоть до острой дыхательной недостаточности. Острая эозинофильная пневмония впервые описана W.D. Davis и соавт. в 1984 г. ИОЭП отличается от ИХЭП острым началом, тяжестью течения заболевания и отсутствием рецидива после выздоровления. Она представляется как острая пневмония у ранее здоровых индивидуумов с возможной дыхательной недостаточностью, которая подходит по критериям для острого поражения легкого или респираторного дистресс-синдрома взрослых. Кроме того, эозинофилия крови часто отсутствует при первых проявлениях и контрастирует с выраженной альвеолярной эозинофилией в БАЛ. ИОЭП наблюдалась у пациентов от 20 до 86 лет (средний возраст 30 лет). В отличие от ИХЭП чаще болеют мужчины, но при ИОЭП астма в анамнезе отсутствует. Особое внимание следует уделять потенциальному воздействию на органы дыхания различных неблагоприятных факторов, так как пациенты имели разные виды воздействия в течение нескольких дней до начала болезни, такие как исследования пещер, посадка растений, очистка коптильни, мотокросс в пыльных условиях, ремонт дома, очистка цистерн и взрыв бомбы слезоточивого газа. О другом случае ИОЭП сообщили в Нью-Йорке у пожарника, который подвергся воздействию пыли после взрыва Центра международной торговли, у солдат в Ираке после песчаных бурь. Кроме того, в нескольких случаях ИОЭП развилась вскоре после начала курения табака, иногда с положительным повторным провокационным тестом курения сигарет. Вероятно, что ингаляция дыма или любого другого неспецифического вредного агента может по крайней мере способствовать инициированию или развитию болезни. Связь с приемом лекарств отсутствует. **Клинические проявления ИОЭП** неспецифичны, с острым началом кашля, одышки, лихорадки и боли в груди, иногда связываемые с абдоминальными жалобами или миалгиями. Физикальное обследование выявляет тахипноэ, тахикардию, при аускультации – крепитацию или реже свистящие хрипы.

На рентгенограмме грудной клетки определяются двусторонние инфильтраты со смешанными альвеолярными или интерстициальными затемнениями. КТ грудной клетки главным образом показывает затемнение «матового стекла» и консолидирующие инфильтраты наряду с плохо определяемыми узлами и утолщением междолевых перегородок. Двусторонний плевральный выпот присутствует примерно у двух третей пациентов. Рентгенограмма грудной клетки возвращается к норме в течение 3 недель. В противоположность обычному отсутствию эозинофилии крови при первых проявлениях, дифференциальный подсчет клеток БАЛ эозинофилов обычно > 25% (среднее от 37 до 54%) – находка, которая может рассматриваться как диагностическая особенность болезни, устраняя потребность в биопсии легкого. Увеличенные уровни эотаксина и ГМ-КСФ, особенно ИЛ-5, отмечались в жидкости БАЛ у пациентов с ИОЭП. Число эозинофилов периферической крови может повышаться до высоких величин во время течения заболевания. Эозинофилия может быть также найдена в плевральном выпоте или мокроте. Могут отмечаться высокие уровни IgE.



Легочные функциональные тесты могут показать незначительные рестриктивные нарушения, сниженный фактор переноса и увеличенный альвеолярно-артериальный градиент кислорода. Может присутствовать тяжелая гипоксемия. При этом большинство пациентов отвечают диагностическим критериям острой дыхательной недостаточности (включая соотношение PaO_2/FiO_2 меньше или равное 300 mm Hg) или респираторному дистресс-синдрому (PaO_2/FiO_2 меньше или равное 200 mm Hg), что требует искусственной вентиляции легких. Внелегочная и органная недостаточность встречаются редко. Легочные функциональные тесты возвращаются к норме у большинства пациентов. Биопсия легкого показывает острые диффузные и организирующие острые альвеолярные повреждения вместе с интерстициальной альвеолярной и бронхиолярной инфильтрацией внутриаальвеолярными эозинофилами и интерстициальным отеком. Хотя выздоровление может произойти без лечения кортикостероидами, однако их обычно назначают на 2-4 недели всякий раз, когда диагноз ИОЭП установлен. Полное клиническое и рентгенологическое восстановление происходит быстро после лечения кортикостероидами, без рецидива, в противоположность ИХЭП. Диагностические критерии, ранее предложенные для ИОЭП, включают острое начало – до 7 дней между первыми симптомами и проявлением болезни. Однако дальнейшие исследования не показали значительных различий у пациентов, которых наблюдали между 7 и 31 днем после появления первых симптомов, и пациентов с более коротким началом в отношении их клинических проявлений, числа эозинофилов в БАЛ, тяжести респираторной недостаточности и исхода. Таким образом, диагностические критерии ИОЭП могут быть расширены – до 1 месяца после начала появления первых симптомов. В связи с этим предложено модифицировать диагностические критерии ИОЭП.

Диагностические критерии для идиопатической острой эозинофильной пневмонии:

1. Острое начало респираторных проявлений, лихорадки (после начала первых симптомов от < 7 дней до < 1 месяца).
2. Двусторонние разбросанные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки.
3. $PaO_2 < 60$ mm Hg (7,9 kPa) или $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg (40 kPa), или насыщение кислорода < 90%.
4. Эозинофилы > 25% в БАЛ или выявление при биопсии легкого легочных инфильтратов.
5. Отсутствие определенной причины (инфекции, лекарственные препараты), способной вызвать легочную эозинофилию.

Недавнее начало курения табака или ингаляция пыли может влиять на возникновение ИОЭП. Следует отметить, что реакция на кортикостероидную терапию – не очень надежный диагностический критерий ИОЭП, поскольку пациенты могут выздороветь спонтанно без применения стероидов.

Лечение.

Назначение больших доз ГКС (преднизолон 2 мг/кг в сутки) в сочетании с устранением причинного фактора (при его обнаружении) ведет к быстрому и полному выздоровлению без рецидивов. Начальная терапия занимает 1-2 недели, затем постепенно суточную дозу снижают до 15-20 мг, которую можно применять по интермиттирующей схеме (через день). Средняя продолжительность терапии ГКС обычно не превышает 3 месяцев.

Синдром Чардж-Стросса.

Синдром Чардж-Стросса – патологическое состояние, сочетающее наличие бронхиальной астмы, системной и тканевой эозинофилии и васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов.

Rackemann и Greene (1939) впервые сообщили о том, что они наблюдали больных с особой формой узелкового полиартериита, который характеризовался приступами бронхиальной астмы и высоким содержанием эозинофилов. Течение бронхиальной астмы было тяжелым, что позволило авторам выделить определенный клинический вариант заболевания, указав на его неблагоприятный прогноз. В 1951 г. J. Churg и L. Strauss включили в рубрику узелкового полиартериита больных бронхиальной астмой, эозинофилией и системными васкулитами (синдром Чардж-Стросса). Они описали основные анатомические изменения, которые проявлялись альтерацией сосудистой стенки и экстравазкулярными системными изменениями. Особое внимание при описании системных тканевых повреждений было уделено некрозу стенки сосуда, эозинофильному экссудату, фибриноидным изменениям коллагена и пролиферации эпителиоидных и гигантских клеток с образованием гранулемы. Эти анатомические и гистологические характеристики патологического процесса позволили авторам выделить особую группу системных заболеваний, которые они обозначили как аллергическую гранулему, подчеркивая этим термином две наиболее характерные особенности системного заболевания: эозинофилия и гранулематозный процесс.

На конференции в Chapel Hill в 1992 г. была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания. В данную группу включили гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чардж-Стросса. Гранулематозный воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патологический процесс сосудов мелкого и среднего размеров (капилляров, венул, артериол, артерий), а также обнаружением у больных антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Синдром Чардж-Стросса рассматривается как аутоиммунный процесс, вовлекающий Т-клетки, эндотелиальные клетки и эозинофилы.

Синдром Чардж-Стросса встречается довольно редко – 1-2 случая в год на 1 млн населения. Но, несмотря на небольшую долю в общей структуре заболеваемости, этот синдром заслуживает значительно большего внимания, чем это принято считать ранее, прежде всего потому, что правильный диагноз позволяет своевременно приступить к лечению и предупредить развитие быстро прогрессирующей терминальной стадии.

Этиология.

Причины заболевания не установлены. Однако большое внимание всегда уделялось связи предшествующих инфекционных заболеваний и развития первичного системного васкулита. Авторы инфекционной гипотезы исходят из того, что вирусы и бактерии могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток, повышенной выработке иммунных комплексов, экспрессии генов цитокинов, ответственных за продукцию адгезивных молекул. С бактериальными антигенами связывают процесс амплификации таких аутоантигенов, как протеиназа-3 (ПРЗ). Таким образом, появление антител класса ANCA связывают с аутоиммунным процессом.

Наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте установления повышенной продукции антител класса ANCA. Эта группа аутоантител направлена против различных цитоплазматических антигенов. В цитоплазме нейтрофилов обнаружены: миелопероксидаза, эластаза, катепсин G, лизосомы, лактоферрин, дефензины, азуросидин и другие соединения. Однако диагностическое значение имеют только антитела к цитоплазме нейтрофилов (C-ANCA), перинуклеарные антитела (P-ANCA) и антитела с миелопероксидазной и протеиназной-3 специфичностью. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Механизм их образования остается малоизученным. Существует связь между образованием адгезивных молекул, повреждением эндотелиальных клеток, с одной стороны, и повышенным образованием антинейтрофильных антител, с другой. Большую роль играет генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием антинейтрофильных антител. Так, установлено, что при дефиците ингибитора трипсина происходит повышенное образование ANCA со специфичностью к протеиназе-3. Склонность к аллергическим реакциям в семьях, где есть больные системными васкулитами, также подтверждает роль наследственной предрасположенности к подобного рода патологическим состояниям.

Развитие синдрома Чардж-Стросса наблюдалось после аллергенспецифической иммунотерапии или вакцинации (Guillevin et al.). Предполагается, что развитие нежелательных реакций произошло вследствие антигенного раздражения аллергенами или бактериальными антигенами иммунной системы у больных бронхиальной астмой. Отмечалась возможная роль пускового механизма или адъювантных факторов, наличие аспергиллеза, аллергического бронхолегочного кандидоза, аскаридоза. Применение кокаина обсуждалось в отдельно описанных случаях. О вызываемом препаратами эозинофильном васкулите с легочным вовлечением или с внелегочными проявлениями, совместимыми с легкой формой синдрома Чардж-Стросса, ранее сообщалось при использовании сульфаниламидов, дифлюнизала, макролидов, дифенилхидантоина. Все еще обсуждается возможная ответственность антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) в развитии синдрома Чардж-Стросса. Считают, что назначение этих препаратов следует избегать любому пациенту с астмой и эозинофилией и/или в случае возникновения подозрения на синдром Чардж-Стросса.

Патоморфологические изменения: для ранней (преваскулитной) фазы заболевания характерна эозинофильная периваскулярная инфильтрация тканей, позже возникает васкулит легочных артерий среднего размера (некротизирующий или нет), эозинофильная инфильтрация тканей и экстраваскулярные гранулемы, состоящие из удлиненных гистиоцитов и гигантских клеток.

Клиническая картина.

Lanham et al. описали три фазы клинического течения синдрома Чардж-Стросса. На естественное течение болезни могут оказывать влияние многие факторы, особенно медикаментозная терапия. В типичных случаях болезнь начинается с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы.

Первая фаза заболевания может продолжаться несколько лет, и основным клиническим синдромом является бронхиальная астма.

Вторая фаза характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграцией в ткани. На этом этапе формируется хроническая эозинофильная инфильтрация легких и желудочнокишечного тракта.

Третья фаза заболевания характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита. Временной интервал между возникновением симптомов бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем три года (в литературе описан случай, когда он составил 50 лет). Считается, что чем короче этот интервал, тем неблагоприятнее прогноз течения синдрома Чардж-Стросса.

Болезнь может проявиться в любом возрасте, но чаще признаки системного васкулита приходятся на четвертую или пятую декаду жизни, без преобладания в отношении пола. Хронологическая последовательность клинических проявлений такова: аллергический ринит в 20 лет, бронхиальная астма в 30 лет, системный васкулит в 40 лет.

Анамнез аллергического ринита присутствует в 75% случаев, который часто сопровождается рецидивирующим параназальным синуситом, полипами и ринитом с корками, которые не ведут к перфорации носовой перегородки или деформации. Астма, обычно тяжелого течения, которая становится быстро кортикозависимой, предшествует началу васкулита на 3-9 лет, хотя этот интервал может быть намного дольше, или астма и васкулит могут начаться одновременно. С началом васкулита симптомы астмы могут протекать менее выражено. Другая клиническая особенность течения бронхиальной астмы – появление легочных инфильтратов. Они регистрируются у двух третей больных, что делает диагноз синдрома Чардж-Стросса более вероятным. Инфильтраты в легких могут развиваться на разных этапах болезни: в период появления первых приступов удушья или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита. Если в дебюте заболевания в клинической картине синдрома Чардж-Стросса доминируют проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы, то при осложненных формах заболевания на первое место выходят признаки застойной сердечной недостаточности или же мозговой инсульт.

Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может явиться причиной внезапной смерти у этой категории больных. В литературе описаны больные, которым были успешно проведены трансплантации сердца в связи с тяжелым поражением миокарда при синдроме Чардж-Стросса. Рекомендуется проводить регулярные электро- и эхокардиографические исследования у больных с васкулитами. У них часто выявляются признаки митральной регургитации, прогностическое значение имеет выявление диффузного фиброзного процесса в миокарде. Эта диагностическая информация необходима не только для констатации факта, что миокард вовлечен в воспалительный процесс, но она играет важную роль в выборе адекватных методов лечения и в составлении индивидуального прогноза течения заболевания. В воспалительный процесс может вовлекаться перикард, что с поражением плевры и накоплением в ее полости экссудата создает картину полисерозита. Эндокард редко вовлекается в воспалительный процесс, однако в литературе описаны клинические наблюдения, в которых сообщается об эндокардиальном фиброзе. Поражение нервной системы наблюдается более чем у 60% всех больных с синдромом Чардж-Стросса. На первое место выходит периферическая нейропатия: мононейропатия, дистальная полинейропатия, по типу «перчаток» и «чулок». В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комплемента, иммунными

комплексами. Иммунопатологические процессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Реже встречаются радикулопатии, нейропатия зрительного нерва. Приблизительно у каждого четвертого больного появляются признаки поражения центральной нервной системы: от расстройств в эмоциональной сфере до геморрагического инсульта, инфаркта мозга, эпилептических явлений.

Поражение желудочно-кишечного тракта – относительно частая клиническая проблема у больных с синдромом Чардж-Стросса. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии и в последующем – перфорации стенки желудка или кишечника. Необходимо вновь подчеркнуть возможное негативное влияние терапии глюкокортикостероидами, прием которых может стать причиной образования острой язвы желудка и последующего кровотечения. Эти осложнения могут оказаться непосредственной причиной смерти больных с васкулитами.

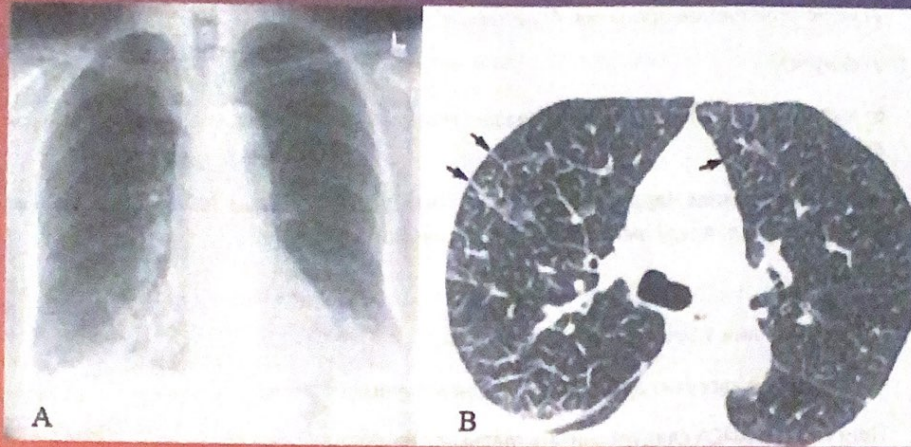
Кожные поражения присутствуют приблизительно у половины пациентов и могут проявить себя еще в период дебюта заболевания. Наиболее частое кожное проявление при этой форме васкулита – появление болезненной пурпуры с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Подкожные узелки преимущественно локализуются на голове и руках. Однако следует подчеркнуть, что специфических изменений со стороны кожных покровов у этой категории больных не наблюдается. Полиморфизм кожных симптомов может проявиться буллезными, макулярными, папулезными или уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражений кожных покровов приходятся на фазу развернутых клинических проявлений системного васкулита. Поражение почек встречается у 25% пациентов и обычно изменения нерезко выражены. Полиартралгии и артриты наблюдаются приблизительно у каждого второго больного с синдромом Чардж-Стросса, особенно в период разгара системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются миалгиями.

Офтальмологические осложнения при этой форме васкулита встречаются редко. В литературе приводятся отдельные наблюдения за больными с синдромом Чардж-Стросса, у которых вследствие ишемии зрительного нерва развилась слепота.

К редким локализациям гранулемы относится урогенитальный тракт и простата, что явилось причиной развития анурии и обструктивной уropатии. У отдельных больных описаны случаи аутоиммунной гемолитической анемии и случаи тромбозов, тромбоэмболий. В педиатрической практике эта форма системного васкулита встречается чрезвычайно редко. Описаны отдельные наблюдения развития синдрома Чардж-Стросса у женщин в период беременности; назначенная терапия кортикостероидными препаратами обеспечила стойкую ремиссию и успешное родоразрешение. Однако описаны наблюдения, когда приходилось проводить искусственное родоразрешение из-за гибели плода.

Диагностика. На рентгенограммах грудной клетки определяются быстро исчезающие ограниченные затемнения, очаговые тени, иногда с просветлениями в центре, плевральный выпот.

Поражение легких при синдроме Чарга-Стросса



А – неоднородные билатеральные области, вовлечены главным образом нижние доли

В – утолщение межлобулярной плевры

КТ с высоким разрешением позволяет обнаружить участки ослабления «матового стекла» или консолидирующие инфильтраты с периферическим predominированием или произвольным распределением и менее часто с центродолевыми узлами, утолщение бронхиальной стенки или ее расширение, утолщение междолевых перегородок, лимфоаденопатию корня или средостения, плевральный и перикардиальный выпот. Эозинофилия выявляется у 95% больных (при этом эозинофилы составляют более 10% от общего числа лейкоцитов). Характерны лейкоцитоз, анемия, повышение СОЭ и уровня IgE. Повышенное содержание эозинофилов, иногда > 60%, определяется в БАЛ. Уровень IgE обычно заметно увеличен. Высокий уровень ЭН в моче является показателем активности заболевания. Т-клеточные линии производят большие количества TNF-2 цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-13 и интерферон-гамма.

Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов уделяется обнаружению антител ANCA. Повышенное содержание антител выявляется более чем у 67% больных. Необходимо подчеркнуть, что антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела являются классом антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфнонуклеарных нейтрофилов, главным образом протеиназы-3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО). При проведении теста с непрямой иммунофлюоресценцией различают C-ANCA и P-ANCA. При синдроме Чардж-Стросса наиболее характерным является обнаружение перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной активностью, реже выявляются цитоплазматические антитела. Серологической диагностике уделяется большое значение в оценке эффективности проводимой терапии. Принципиальное значение в лабораторной диагностике синдрома Чардж-Стросса уделяется установлению факта гиперэозинофилии, повышению уровня IgE и перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной активностью.

Американская ассоциация ревматологов в 1990 г. выделила следующие **диагностические критерии для синдрома Чардж-Стросса:**

- 1) приступы БА;
- 2) эозинофилия крови $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) моно- или полинейропатия; 4) легочные инфильтраты;
- 5) синусит;
- 6) экстравазкулярные некротизирующие гранулемы и эозинофильная инфильтрация в биоптатах легких.

Диагноз синдрома Чардж-Стросса может быть установлен при наличии не менее 4 критериев из 6. Lanham и др. предложили три диагностических критерия:

- 1) астма;
- 2) эозинофилия, превышающая $1,5 \times 10^9/\text{л}$;
- 3) системный васкулит двух или более внелегочных органов.

Присутствие ANCA следует считать главным диагностическим критерием. Для подтверждения заболевания используется биопсия пораженного органа.

Лечение включает назначение глюкокортикостероидов. Начальная доза составляет 1 мг/кг преднизолона в сутки с последующим (через 1-2 месяца от начала терапии) ее снижением. Курс терапии глюкокортикостероидами рассчитан на 9-12 месяцев. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за клиническим состоянием больных исходя из того, что синдром Чардж-Стросса относится к числу системных васкулитов. В фокусе внимания врача должны быть все возможные проявления болезни: центральная и периферическая нервная система, верхний и нижний отделы дыхательных путей, сердечно-сосудистая система, желудочнокишечный тракт, урогенитальный тракт, зрение и т.д. Проводятся повторные исследования периферической крови и контролируются уровень эозинофилов, скорость оседания эритроцитов. Отсутствуют четкие рекомендации о динамическом наблюдении за уровнем ANCA, которым придается большое значение при первичной диагностике васкулита. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приема глюкокортикостероидов. Однако в клинической практике встречаются больные, у которых развивается резистентность к терапии кортикостероидами, что, в конечном счете, приводит к обострению заболевания. Оптимизация противовоспалительной терапии может быть достигнута за счет сочетанного назначения глюкокортикостероидов и циклофосфида. Последний назначают из расчета 2 мг на 1 кг массы тела в день. Терапия рассчитана на год; дозу циклофосфида следует корректировать в зависимости от функции почек и показателей белой крови.

При тяжелых обострениях синдрома Чардж-Стросса показано проведение плазмафереза; с его применением связывают снижение побочных эффектов, которые развиваются вследствие высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфида. При жизнеугрожающих обострениях первичного системного васкулита показано проведение пульс-терапии метилпреднизолоном (15 мг/кг внутривенно вводится в течение одного часа на протяжении 3-6 дней). Некоторые авторы с успехом применили сочетание метилпреднизолона и циклофосфида в виде пульс-терапии (Cottin V., Cordier J.F.). У пациентов с тяжелыми проявлениями синдрома Чардж Стросса успешно использовался подкожный интерферон-гамма. Прогностическим фактором течения и исхода синдрома Чардж-Стросса является полиорганное поражение; особенно неблагоприятен прогноз при вовлечении в процесс системного васкулита сердца и почек. Так, Guillevin et al. к неблагоприятному прогнозу относят больных, у которых суточная протеинурия превышает 1 г в день и сывороточный креатинин более 140 мкмоль/л. К прогностически неблагоприятным

факторам следует отнести также поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Однако следует подчеркнуть, что прогноз течения и исхода Чардж-Стросса значительно улучшился при ведении этой категории больных на сочетанной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. Основным положением в современном ведении первичных системных васкулитов остается принцип ранней диагностики заболевания и профилактики инфекционных и ятрогенных осложнений. Прогноз значительно улучшился за последние годы, 5-летняя выживаемость составляет 79%.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром.

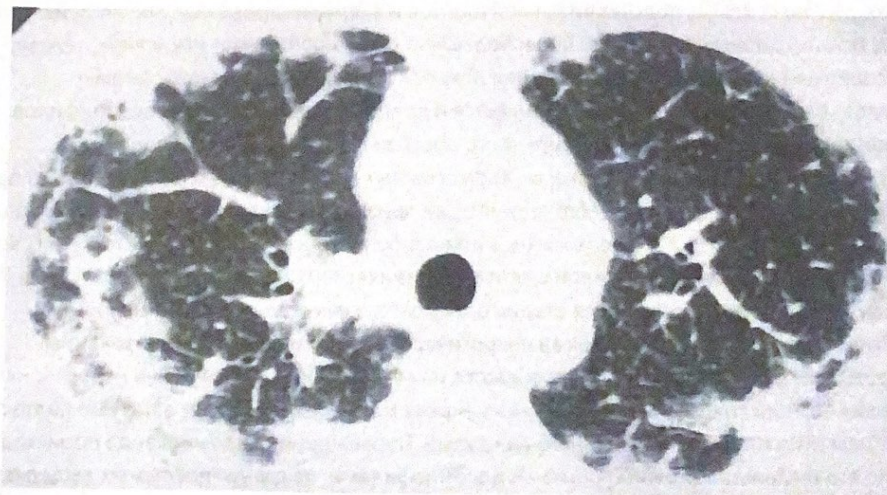
Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) характеризуется длительным повышением числа эозинофилов периферической крови и инфильтрацией эозинофилами многих органов и тканей, что и обуславливает клиническую картину мультиорганного повреждения. Термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром», предложенный Чесидом и др. в 1975 г., эмпирически включал:

- 1) продолжающуюся эозинофилию $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение более 6 месяцев или смерть до 6 месяцев, связанную с признаками и симптомами гиперэозинофильных заболеваний;
- 2) отсутствие свидетельств паразитарных, аллергических или других известных причин эозинофилии;
- 3) предположительные признаки и симптомы органного вовлечения, включая гепатоспленомегалию, органические сердечные шумы, сердечную недостаточность, диффузные аномалии ЦНС, фиброз легких, лихорадку, потерю массы тела или анемию.

Недавние исследования продемонстрировали, что так называемый ИГЭС представляет собой значительную группу гетерогенных нарушений, которые могут являться результатом пролиферации лимфоцитов или самих эозинофилов. Наиболее часто ИГЭС встречается у мужчин, чем у женщин (9:1), начинается между 20 и 50 годами. Клиническая картина синдрома проявляется такими неспецифическими симптомами, как общее недомогание, кашель (как правило, непродуктивный), мышечные боли, ангионевротический отек, крапивница, повышение температуры тела, нарушение зрения. Поражение сердечнососудистой системы, нервной системы и селезенки происходит более чем у 80% больных; реже можно наблюдать патологические изменения со стороны печени, желудочно-кишечного тракта, органа зрения. Ключевую роль в постановке диагноза играет подсчет числа лейкоцитов и формулы крови. Так, число лейкоцитов у отдельных больных повышается до 90 000 и более, что всегда побуждает исключать лейкоз. Высокое содержание среди прочих клеток белой крови приходится на зрелые формы эозинофилов, однако у части больных появляются и клетки-предшественники эозинофилов. Исследование костного мозга демонстрирует его обогащение как зрелыми формами эозинофилов, так и их предшественниками. Хромосомных и цитогенетических изменений при ИГЭС не описано. Прогностически неблагоприятным признаком считается поражение сердца, так как это может стать причиной инвалидности, а при особенно тяжелых формах патологического процесса и непосредственной причиной смерти. В клинической картине можно выделить три фазы поражения миокарда. Начальная стадия описывается как стадия острого некроза; интермиттирующая стадия, следующая за некротической, характеризуется образованием внутрисердечных тромбов, которые формируются на месте развившегося ранее некроза; наконец, третья стадия – фибротическая. Острая стадия некроза миокарда возникает в первые полтора месяца от развития гиперэозинофильного синдрома. Повреждение эндомиокарда происходит вследствие его инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами; из гранул последних выделяется

значительное число веществ, приводящих к некрозу кардиомиоцитов и формированию асептических микроабсцессов миокарда. На этой стадии заболевания клинические проявления минимальны, и лишь только происшедшая тромбоэмболия и активный поиск ее источника могут выявить признаки повреждения миокарда, наступившего вследствие эозинофильной инфильтрации эндомиокарда и развившегося некротического процесса. Начальные проявления эозинофильной инфильтрации могут подтверждаться биопсией эндомиокарда, так как другие диагностические методы малоспецифичны и малочувствительны в диагностике поврежденного миокарда. Клиницистам данная категория больных больше известна по стадии массивной тромбоэмболии или же стадии фиброза миокарда, когда формируется рестриктивная кардиомиопатия и выраженная регургитация через митральный и трикуспидальный клапаны. Неврологические симптомы у больных с ИГЭС могут возникнуть вследствие тромбоэмболии сосудов головного мозга, а также проявиться клиникой энцефалопатии или периферической нейропатии. Церебральная тромбоэмболия возникает вследствие заноса тромба из полости сердца и проявляется в виде инсульта или же преходящих ишемических эпизодов. Терапия антикоагулянтами, как правило, не приносит желаемого эффекта, так как эмболии могут рецидивировать, несмотря на проводимую терапию. Энцефалопатия проявляется изменениями в сфере сознания, снижением памяти, возможно развитие атаксии. У некоторой части больных появляются признаки поражения моторных нейронов, о чем свидетельствует возрастающий мышечный тонус, положительный рефлекс Бабинского. Периферическая нейропатия возникает приблизительно у каждого второго больного с ИГЭС в виде изменения чувствительности и атрофии мышц. О природе развивающейся нейропатии пока мало что известно. Патологические изменения со стороны кожных покровов являются достаточно частой клинической проблемой у больных с ИГЭС. Больные обращаются по поводу ангионевротических отеков, уртикарных и эритематозных высыпаний, образования зудящих папул и узелков. В основе возникновения кожных симптомов лежит периваскулярная инфильтрация эозинофилами, в меньшей степени нейтрофилами. Развитие кожных симптомов, таких как ангионевротический отек, уртикарные высыпания, относится к числу признаков, которые свидетельствуют о благоприятном течении болезни. Они достаточно быстро регрессируют при назначении терапии глюкокортикостероидами. Разнообразны по своим клиническим проявлениям изменения, которые наблюдаются со стороны органов дыхания. Больные часто жалуются на появление непродуктивного кашля, одышку, но бронхиальная астма не является характерным признаком для больных с ИГЭС.

При рентгенологическом исследовании часто выявляются инфильтраты, возникающие вследствие миграции эозинофилов в паренхиму легких. При далеко зашедших стадиях возможно развитие фиброза легочной ткани или инфарктных пневмоний. Другие органы и системы в патологический процесс при ИГЭС вовлекаются реже.



Лечение включает назначение глюкокортикостероидов только на этапе мультиорганного поражения. На начальных этапах заболевания, когда выявляется высокое содержание эозинофилов в крови и отсутствуют признаки поражения сердца, легких, нервной системы, кожных покровов, рекомендуется ограничиться только наблюдением за больными. Терапия глюкокортикостероидами дополняется назначением циклоспорина, интерферона- α в тех случаях, когда в клинической картине появляются признаки мультиорганной патологии и низкой эффективности преднизолона.

Прогноз значительно улучшился за последние годы, 10-летняя выживаемость составляет 70%.

Паразитарная эозинофильная пневмония.

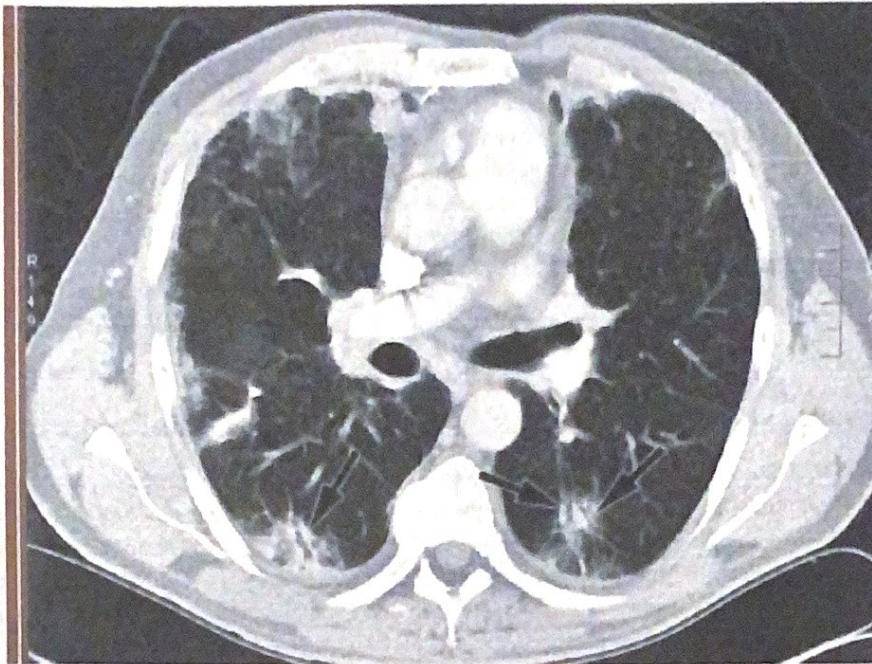
Паразитарная эозинофильная пневмония (ЭП) возникает при заражении человека паразитами, особенно нематодами (круглые черви), которые могут быть обнаружены при биопсии легкого. Инвазия паразита представляет главную причину ЭП в мире. Тропическая легочная эозинофилия возникает при заражении филяриями *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*. Люди заражаются личинками, откладываемыми москитами в коже. Личинки первой стадии или микрофилярии циркулируют в кровотоке и развиваются в течение 6-12 месяцев в зрелых червях, которые гнездятся в лимфатических сосудах.

Клиника. Постепенно появляются сухой кашель, одышка и свистящее дыхание, особенно выраженные по ночам, а также недомогание, потеря аппетита и похудание. Заболевают обычно лица в возрасте 20-40 лет, мужчины болеют в 4 раза чаще, чем женщины. При обострении в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. У детей, в отличие от взрослых, часто увеличиваются лимфоузлы и печень.

Лабораторные и инструментальные методы исследования. В течение нескольких недель сохраняется выраженная эозинофилия – абсолютное число эозинофилов составляет более 3000 мкл⁻¹, относительное – более 20-50%. Уровень IgE в сыворотке превышает 1000 МЕ/мл. В сыворотке и жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, выявляются антитела к филяриям. В ткани легкого обнаруживаются микрофилярии, в крови они отсутствуют.

На рентгенограммах грудной клетки видно усиление легочного рисунка и множественные очаговые тени 1-3 мм в диаметре. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются рестриктивные нарушения и снижение диффузионной способности легких, а у 25-30% больных – и обструктивные нарушения дыхания. При биопсии легкого выявляется картина бронхопневмонии с эозинофильными инфильтратами, в интерстициальной ткани обнаруживаются гранулемы с некрозом в центре, в некоторых из них – погибшие микрофилярии.

Диагностика. Диагноз у больных, долгое время находившихся в районах с широким распространением филяриозов, ставится на основании клинической картины. Важную роль в диагностике заболевания играют характерные рентгенологические изменения, выраженная эозинофилия и повышение уровня IgE в сыворотке. Быстрое улучшение при лечении антигельминтными средствами подтверждает диагноз тропической легочной эозинофилии. Высокий титр антител к филяриям – характерный, но не патогномоничный признак данного заболевания.



Лечение и прогноз. Назначают диэтилкарбамазин 6 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 3 недель. Эффект, как правило, наступает быстро и проявляется значительным улучшением функции внешнего дыхания. У 10-20% больных лечение малоэффективно. При рецидивах заболевания диэтилкарбамазин назначают повторно. У части больных, несмотря на лечение, заболевание прогрессирует и приводит к пневмосклерозу. Наиболее часто эозинофильная пневмония вызывается такими паразитами, как *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*. Личинки этих паразитов током крови могут доставляться в дыхательные пути, а затем, в конечном счете, в желудочно-кишечный тракт. У больных часто появляются сухой непродуктивный кашель, хрипы в грудной клетке, по большей части в ее верхних отделах, ощущение легкой боли в области трахеи, что связывают с раздражением ее слизистой при прохождении личинок аскарид или других паразитов. Мокрота носит вязкий характер и может иметь легкий кровянистый оттенок. При рентгенографии легких выявляются инфильтраты округлой или овальной формы от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в обоих легочных полях. Эти инфильтраты сопровождаются увеличением числа эозинофилов в периферической крови до 10%. Инфильтраты держатся несколько недель, могут мигрировать по легочным полям и самостоятельно разрешиться, не оставив рубцовых изменений в легочной ткани. Рекомендуется проводить исследование мокроты и кала на предмет обнаружения личинок паразитов. В мокроте обнаруживается повышенное содержание эозинофилов и продуктов их деградации – кристаллов Шарко-Лейдена. Диагностическое значение приобретает также повышение уровня IgE, как правило, выше 1000 единиц. Обнаружение такого высокого уровня IgE всегда побуждает исключать паразитарное или же грибковое заболевание. Гиперэозинофилия и гипериммуноглобулинемия (IgE) являются реакциями, направленными на элиминацию паразитов из организма. Эозинофилы секретируют такие пептиды, как эозинофильная пероксидаза, катионный протеин, большой основной белок, а также перекись водорода и другие биологически активные субстанции. Возрастает поляризация ТН-2 клеток, что приводит к повышенной секреции ИЛ-5 и продукции IgE. Патогенетические механизмы объясняют основные клинические проявления простой эозинофильной пневмонии. Так, становится понятным, почему появляется кашель, мокрота, хрипы в грудной клетке, гиперэозинофилия крови и мокроты, гипериммуноглобулинемия IgE, летучий характер эозинофильных инфильтратов. Другие формы

легочной патологии обусловлены инвазией паразитов непосредственно в легочную ткань, чем объясняют продолжительные клинические проявления эозинофильных инфильтратов. К такой форме паразитарной патологии относится парагонимоз (*Paragonimus westermani*, род нематод). Взрослые особи мигрируют через стенку кишки и диафрагмы в легочную ткань, индуцируя воспалительную реакцию. Исходом воспалительного процесса в легких является образование фиброзных участков, содержащих один-два гельминта. Фиброзные узлы могут сливаться, образуя участки кистозного перерождения легочной ткани. Особенностью клинической картины при парагонимозе является вовлечение в патологический процесс плевральной полости. Экссудат плевральной полости и инфильтрированная легочная ткань содержат преимущественно эозинофилы. Мокрота приобретает шоколадный оттенок, в ней часто присутствуют прожилки крови. Высокое содержание эозинофилов в крови наблюдается в начале заболевания, однако при хронических формах оно может быть в пределах нормальных величин. Главные причины паразитарных ЭП и результаты диагностических исследований представлены в табл. 1. Таким образом, паразитарная эозинофильная пневмония характеризуется минимальными проявлениями бронхолегочного синдрома, гиперэозинофилией, гипергаммаглобулинемией IgE и летучими легочными инфильтратами. Прогноз благоприятен; как правило, не требуется назначения глюкокортикостероидов, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов. Бесспорно, у данной категории больных необходимо проводить дегельминтизацию.

Синдром Леффлера.

Синдром Леффлера — аллергическая болезнь, при которой в периферической крови увеличивается число эозинофилов, в одном или двух легких образуются эозинофильные инфильтраты. Заболевание также известно как простая легочная эозинофилия, эозинофильный л По патогенезу и этиологии (причинам) делится на три вида:

1. обусловленный сенсibilизацией к аэроаллергенам
2. вызванный паразитарной инвазией
3. развившийся вследствие лекарственной аллергии и летучий инфильтрат легкого, простая эозинофильная пневмония.

Симптомы и жалобы.

Жалоб у большей части больных нет. Редко бывает кашель, в основном сухой или с вязкой мокротой в небольшом количестве, может быть примесь крови. Еще одна жалоба — субфебрильная температура. Часто у больного — признаки бронхоспазма. Аускультативные методы обнаруживают сухие хрипы, локализация которых в основном в верхних отделах легких.

Лабораторные анализы обязательны, в крови обнаруживают выявляют лейкоцитоз с большим количеством эозинофилов (до 50-70%); после появления легочных инфильтратов эозинофилия максимальна. Инфильтраты «летучие», они могут самостоятельно ликвидироваться без вмешательства спустя 3-4 дня, после этого в легочной ткани рубцов не наблюдается.

При массивной гематогенной диссеминации личинок и яиц паразитов (трихинелл, шистосом, аскарид) в органы и ткани организма, включая легочную ткань, появляются такие симптомы:

- кашель
- одышка
- сыпь на коже

- лихорадка
- пневмонит (хрипы в легких)

Длительное существование инфильтратов может быть объяснено попаданием паразитов в ткани легкого. Такое бывает, например, при заражении ребенка или взрослого нематодой *Paragonimus westermani*. Взрослые особи мигрируют в легочную ткань через диафрагму и стенку кишечника, в патологический процесс вовлекается плевра. В исходе воспаления формируются фиброзные узлы, которые сливаются в части случаев с образованием кистозных полостей.

Причины и возбудители

Синдром Леффлера первый раз был описан профессором Цюрихского университета Вильгельмом Леффлером в 1932 году. Исследователем было доказано, что в развитии эозинофильного воспаления легочной ткани играют роль гельминты: их личинки проходят в процессе миграции через ткани легкого. На сегодня под синдромом Леффлера подразумевается ряд воспалительных процессов в одном или обоих легких, имеющих различную этиологию.

К развитию заболевания может привести попадание в организм практически любых паразитов:

- анкилостомы
- аскариды
- стронгилоиды
- трихинеллы
- острицы
- токсокары
- печеночная двуустка
- филярии
- шистосомы
- кошачья двуустка
- другие плоские черви

В последние годы довольно часто у пациентов находят токсокароз, вызванный личинками нематод *Toxocara cati* и *Toxocara canis*, кишечных паразитов собак и кошек. В патогенезе рассматриваемого синдрома имеют значение ингаляционные аллергены (попадающие в организм путем вдыхания воздуха с частичками):

- споры грибов
- пыльца растений
- лекарства (пенициллины, сульфаниламиды, соединения золота)
- некоторые производственные вещества (например, никелевая пыль)

Но часто причина легочного инфильтрата остается неустановленной, тогда медики говорят об эозинофильной пневмопатии.

Диагностика

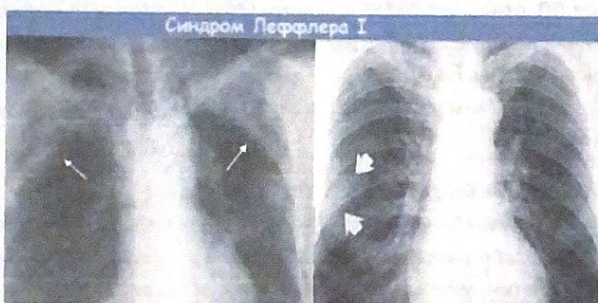
Диагноз синдрома в основном трудностей для врача не вызывает. Типичными проявлениями являются высокая эозинофилия крови в сочетании с летучими легочными инфильтратами. При установлении причины, тем не менее, трудности довольно частые. Данные аллергологического анамнеза очень важны для врача-диагноста:

- ранее обнаруженные аллергические заболевания
- чёткая связь симптомов с профессиональными и бытовыми факторами
- сезонные обострения риноконъюнктивального синдрома и астмы
- фармакологический анамнез
- семейный анамнез

Для обнаружения аллергических заболеваний, играющих роль в патогенезе, нужна консультация аллерголога. При подозрении на аллергический ринит прибегают к помощи отоларинголога.

Инструментальная диагностика

Рентгенологическое исследование обнаруживает в легкие нечёткие инфильтраты округлой формы (единичные или множественные), которые локализируются субплеврально, в основном в верхних отделах двух легких. Если инфильтративное воспаление протекает долгое время, в исходе болезни может отмечаться формирование фиброзных узлов, которые сливаются, формируя кистозные полости. Оценка бронхиальной проходимости проводится при помощи исследования ФВД (функции внешнего дыхания). В части случаев необходимо проведение бронхомоторных тестов.



Лечение синдрома Леффлера

Больной может выздороветь спонтанно, без специального лечения. К фармакотерапии часто не прибегают. Основной целью лечения является, говоря научным языком, элиминация этиологического фактора. То есть, например, выведение токсокар из организма и препятствие их дальнейшему размножению внутри. Проводят дегельминтизацию, по возможности, устраняют контакт с аллергенами (аэроаллергенами, лекарствами), если именно они лежат в основе развития заболевания.

Противопаразитарная терапия

При глистной инвазии больному назначают противопаразитарные лекарственные средства. В последнее время часто назначают такие эффективные и хорошо переносимые лекарства:

- карбендацим (принимать внутрь, однократно 0.01 г/кг)
- альбендазол (принимать внутрь, однократно 400 мг; прописывают только пациентам старше 2 лет)