

## ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОСТОЯНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ЭОЗИНОФИЛИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Асаулюк И.К., Бибик Т.А., Гончаров Я.П.,  
Остапенко С.П., Харитоновна Е.Н.

Главный военно-медицинский клинический центр «ГВКГ»

**Резюме.** В статье изложены основные клинические, лабораторно-инструментальные и функционально-морфологические проявления заболеваний и побочных эффектов (состояний), сопровождающихся гиперэозинофилией, наблюдаемых в практической деятельности врачей различных специальностей.

**Ключевые слова:** эозинофилия, заболевания и состояния с гиперэозинофилией, алгоритм врачебной тактики.

**Вступление.** Общеизвестно, что повышение количества эозинофилов в периферической крови и биологических жидкостях – мокроте, плевральной жидкости, бронхиальном лаваже, внутрисуставной жидкости и др. встречается при целом ряде побочных эффектов (состояний) и заболеваний, как правило, аллергического генеза [1, 6].

Гиперэозинофилия имеет разные механизмы возникновения и различные клинические проявления, отличающиеся прогнозом и исходами. Наиболее часто гиперэозинофилия возникает у пациентов дерматологического, инфекционного, пульмонологического, гастроэнтерологического профиля и больных, страдающих различными аллергиями.

Данная проблема не является редкостью в практике кардиологов и ревматологов (системные заболевания соединительной ткани), гематологов и онкологов (лейкозы, неопластические процессы), паразитологов, микологов (паразитарные, грибковые, вирусные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция), иногда в практике невропатологов, ЛОР – специалистов, окулистов, а также других специалистов [1, 5, 6].

Эозинофилы в нормальной мазке крови составляют от 1 до 5% от числа лейкоцитов.

В жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у здоровых людей содержится < 1% эозинофилов. Эозинофилия от 5 до 25% рассматривается как умеренная, а > 25% как выраженная.

Эозинофилия представляет собой целесообразную биологическую реакцию организма человека на стресс и травму; это означает, что её может вызвать большое число различных факторов риска.

Среди механизмов развития эозинофилии крови различают: механизм антитела – зависимого хемотаксиса при паразитарных инфекциях (IgE, IgG АТ); истинный механизм гиперэозинофилии крови, опосредованный через IgE (при аллергии); ответ на хемотаксический фактор, выделяемый опухолевыми

клетками; особенно опухольная эозинофилия (субстратом опухоли являются клетки эозинофильного роста) [5, 6].

Причины развития гиперэозинофильного синдрома могут быть: аллергические заболевания (бронхиальная астма (БА), аллергические риниты, поллинозы, экзема, укусы насекомых, лекарственные реакции); первичные гематологические заболевания (идиопатический гиперэозинофильный синдром, лимфогранулематоз, анемия Фанкони, врожденные и приобретенные синдромы иммунодефицита, лейкозы); злокачественные опухоли; паразитарные инфекции (гельминтозы, малярия, микозы, заболевания вызванные ретровирусами, эозинофильный пульмонит, тропическая эозинофилия); смешанные заболевания (цирроз печени, герпетический дерматит, состояния после лучевой терапии и перитонеального диализа, эмболии атероматозными бляшками, надпочечниковая недостаточность, иммунодефицитные состояния); наследственная эозинофилия; заболевания внутренних органов и систем организма (поражения кожи и подкожной основы, верхних и нижних дыхательных путей, заболевания желудка и кишечника, ревматические заболевания и коллагенозы, васкулиты, патологии сердца, центральной нервной системы, синдром отторжения, синдром механического раздражения слизистых оболочек) и др. [1, 2, 5-7, 9].

До настоящего времени в Украине не принят документ, регламентирующий вопросы классификации заболеваний и побочных эффектов (состояний) сопровождающихся гиперэозинофилией. Имеются только определенные группировки побочных эффектов (состояний) и заболеваний, при которых может быть или наблюдается гиперэозинофилия. Это, как правило, заболевания с аллергической реакцией гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ); комплекс – зависимые цитотоксические реакции (ревматоидный артрит, миастения, аутоиммунная гемолитическая анемия и др.); иммунокомплексные реакции (геморрагический васкулит и др.); а также реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) [7].

Защитная роль ГНТ, в которой принимают участие В-клетки, Тх2, ИЛ-4, КЛ-5, IgE, базофилы, тучные клетки (тканевые аналоги базофилов), эозинофилы.

Эозинофилы – это основные клетки иммунной системы, осуществляющие внеклеточный цитолиз. Они содержат большое количество веществ, обладающих протеолитическими свойствами (перекиси, кислая фосфатаза, коллагеназа, эластаза, глюкуронидаза, катепсин, РНК-аза, миелопероксидаза и др.). Эозинофилы имеют также рецепторы к IgE, которые могут фиксироваться на внутриклеточных эозинофилах и при повторном контакте с ними антигена вызывать цепь событий, завершающихся внеклеточным цитолизом, направленным уже на собственные ткани. Этим объясняется тяжесть течения эозинофильных пневмоний, поскольку это – деструктивные пневмонии.

ГНТ – это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе внеклеточного цитолиза. При наличии определенных условий и срыва иммунорегулирующих механизмов, нередко генетически обусловленных, данный вариант иммунного

ответа ориентируется на повреждение собственных структур организма и лежит в основе формирования аллергических заболеваний и других вариантов иммунопатологии сопровождающейся гиперэозинофилией [4, 7].

ГЗТ – это вариант специфического иммунного ответа, который реализуется при необходимости на завершающем этапе иммунного воспаления. Повреждающий эффект ГЗТ полностью связан с особенностями антигенного раздражения.

При всей выше изложенной трактовке гиперэозинофилии, функции эозинофилов до конца не известны. Они обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов – полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов. Хотя эозинофилы способны к фагоцитозу, они уничтожают находящиеся внутри них бактерии менее эффективно, чем нейтрофилы.

Многочисленные исследования на молекулярном, генетическом и иммунологическом уровнях выявили наличие в эозинофилах большого количества морфологических и функциональных систем. Универсальное влияние эозинофилов на нормальные и патологические процессы в организме связано с наличием на их поверхности и в гранулах разнообразных рецепторов для биологически активных веществ, особенно H1 и H2, ферментов, агрегированных IgE и IgG, накопление которых в гранулах приводит к выделению из них таких разнообразных лимфо- и хемокинов, как лейкотриены, интерлейкины, простагландины, а также микроэлементов и ферментов.

Эозинофилы могут модулировать реакции ГНТ, инактивируя медиаторы, высвобождаемые тучными клетками (гистамины, лейкотриены, лизофосфолипиды и гепарин). Они содержат основные протеины такие как: большой основной протеин, эозинофильный катионный протеины (ЭКП), эозинофильная пероксидаза и эозинофильный нейротоксин; содержат ферменты (арилсульфатазу В и кислую фосфатазу). Длительная эозинофилия иногда приводит к повреждению тканей, механизмы которого пока не ясны [1, 6, 7, 9, 10].

Важность данного вопроса (гиперэозинофилии) заключается в достаточно широкой встречаемости данных заболеваний и побочных эффектов (состояний), проявляющихся гиперэозинофилией в практике врачевания и одновременно недостаточной выявляемости её причины и адекватности своевременной терапии, что является одной из важных задач практической медицины.

Цель данной работы – ознакомить врачей различного профиля с наиболее частыми побочными эффектами (состояниями) и заболеваниями, сопровождающимися гиперэозинофилией, алгоритмом диагностики и основными принципами лечения.

**Материал и методы исследования.** Проведенный нами анализ историй болезней пациентов с различными аллергическими реакциями, которые находились на лечении в Главном военно-медицинском клиническом центре «ГВКГ» с 2008 по 2013 г. выявили у 432 случаев побочные эффекты (состояния) и заболевания сопровождающиеся эозинофилией.

Диагноз, как правило, основывался на хорошо собранном анамнезе (при четком соблюдении алгоритма врачебной тактики) с установлением: возможного пребывания пациента в эндемических по заболеванию парагонимозов районах (Африка, Латинская Америка и др.); увлеченного контакта с птицами; лекарственного анамнеза (на этапах лечения всех заболеваний); аллергологического анамнеза (БА, аллергический ринит и др.); физического обследования (выявление полиорганности поражений); исследования крови, жидкости БАЛ, мокроты, биологических жидкостей организма, многократного исследования на глистную инвазию, антитела к грибам, протозоозам; определения уровня IgE (аллергозы, аспергиллез, простая эозинофильная пневмония – синдром Леффрера, первичный системный васкулит – синдром Чардж-Стросса); гистологического исследования материала с целью специфических морфологических изменений органов и систем, а в некоторых случаях к проведению цитогенетических и молекулярных исследований.

При необходимости проводили дополнительные исследования: оценку функции внешнего дыхания, легочно-сердечной гемодинамики, применяли лучевые (компьютерная томография), бронхологические исследования, радионуклеидные, эндоскопические и хирургические методы (видеоторакоскопия, биопсия), исследования пунктата костного мозга, цитологическое исследование спинномозгового ликвора и др.

Кроме того, проводилось иммунофенотипирование и цитохимическое исследование периферической крови и костного мозга, а также исследование кариотипа и цитогенетических нарушений при дифференциальной диагностике гемобластозов. Таким образом, диагноз устанавливался на основании клинико-анамнестических, лабораторно – инструментальных и функционально-морфологических данных. Статистическая обработка материалов проводилась при помощи пакета прикладных программ microsoft excel на базе персонального компьютера.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Эозинофилия относительно часто может быть одним из симптомов аллергических реакций на самые различные известные и неизвестные экзогенные и эндогенные факторы риска и клинически проявляться разнообразными побочными эффектами (состояниями) заболеваниями с эозинофилией. В зависимости от типа патологического процесса (нозологии), его локализации и клинических проявлений нами были выявлены следующие заболевания и состояния (побочные эффекты), сопровождающиеся гиперэозинофилией среди лечившихся больных за период с 2008 по 2013 гг., которые представлены в таблице 1.

Данные таблицы показывают, что из всех заболеваний и состояний, сопровождающихся эозинофилией, наиболее часто наблюдались болезни кожи и подкожной основы (38,2%), на втором месте – инфекционные болезни (18,3%), на третьем – болезни дыхательной системы (16%). Далее следуют заболевания соединительной ткани (6,3%), желудочно-кишечного тракта (6%), гемобластозы – 24 (5,5%) и новообразования – 18 (4,2%). Наиболее редко встречались – иммунологические (3,8%), эндокринные (1,2%) и сердечно-

сосудистые (0,5%) заболевания. Следует отметить, что у части больных наблюдались сочетанные поражения органов и систем, сопровождающиеся эозинофилией.

Таблица 1

**Болезни и состояния с лёгкой и умеренной эозинофилией  
и их основные причины**

Причины и типы патологических процессов	Заболевания и состояния (побочные эффекты)	Структура	
		Абс.	%
Инфекционные	<i>Паразитарные:</i> аскаридоз -18, эхинококкоз -15, лямблиоз -7, филяриатоз -3, малярия -5. <i>Бактериальные:</i> скарлатина -4, хламидийная пневмония -2. <i>Грибковые:</i> аспергиллёз -3. <i>Микобактериальные:</i> туберкулёз -6. <i>Вирусные:</i> инфекционный мононуклеоз -3, корь -9, гепатиты В, С-4	79	18,3
Кожные	Экзема -48, аллергический дерматит -44, псориаз -24, нейродермит -8, отёк Квинке -18, крапивница -12, эозинофильный фасциит -6, многоформная экссудативная эритема -5.	165	38,2
Лёгочные	Аллергический ринит -10, бронхиальная астма -16, поллинозы -8, простая лёгочная эозинофилия (синдром Леффлера) -6, хроническая эозинофильная пневмония -1, ХОБЛ -4, плевриты -8, экзогенные аллергические альвеолиты -9, экзогенные токсические альвеолиты -4, синдром Чардж-Стросса -3.	69	16
Эндокринные	Адреналэктомия -4, пангипопитуитаризм -1	5	1,2
Иммунологические	Лекарственная непереносимость -7, состояние после спленэктомии -3, осложнения лучевой терапии -7	17	3,8
Сердечно - сосудистые	Синдром Дресслера -2.	2	0,5
Желудочно - кишечные	Воспалительные заболевания толстого кишечника -6, эозинофильный гастроэнтерит -4, цирроз печени -10, болезнь Крона -1, эозинофильный реактивный гепатит -5	26	6
Коллагенозы, гранулематозы	Ревматоидный артрит -11, узелковый периартерит -3, системная красная волчанка -4, саркоидоз -5, склеродермия -2, синдром Вернера -2	27	6,3
Онкологические	Рак или саркома (лёгких -4, поджелудочной железы -3, толстого кишечника -2, шейки матки -3, яичников -2, щитовидной железы -4), лимфогангулематоз -6, острый лимфобластный лейкоз -2, хронический миелолейкоз -12, эозинофильный лейкоз -1, острый миелоидный лейкоз -1, неходжкинская лимфома -2.	42	9,7
ВСЕГО:		432	100

Примечание: Цифрами указано количество заболеваний и состояний с эозинофилией. Выраженная эозинофилия, как правило, наблюдалась у отдельных пациентов с глистной инвазией, синдромом Чардж-Стросса и у некоторых больных гемобластозами вплоть до развития лейкемоидной реакции.

*Паразитарные эозинофилии* по литературным данным составляют 17-25% всех случаев больших эозинофилий. Высокий лейкоцитоз вплоть до лейкомоидной реакции с эозинофилией характерен для острой личиночной стадии практически всех гельминтозов, особенно в фазе миграции, когда гельминт оказывает максимальное аллергизирующее действие.

Клиническая картина личиночной стадии не зависит от вида гельминта и проявляется лихорадкой, рецидивирующими высыпаниями на коже, болями в мышцах и суставах. Возможно развитие отеочного синдрома (отек Квинке, пастозность лица), аллергического ринита, бронхоспастического синдрома, иногда – синдрома Леффлера (с летучими легочными инфильтратами) изредка возникают боли в животе, жидкий стул. В некоторых случаях появляются симптомы аллергического миокардита, наблюдается незначительное увеличение печени и селезенки.

При аскаридозе, трихинеллезе, стронгилоидозе, описторхозе, фасциолезе, эхинококкозе, лямблиозе эозинофилия встречается наиболее часто, причем не только в личиночной, но также в подострой и хронической стадиях. Наиболее выраженная эозинофилия наблюдается при эхинококкозе, трихинеллезе и описторхозе.

Диагностика личиночной стадии любого гельминтоза – иммунологические методы, лучшим из которых является иммуноферментный анализ. Это реакция антител, меченных энзимов и другие методы диагностики (РНГА, РЭМА), а также неоднократное исследование кала, желчи, мокроты, мочи и крови в зависимости от подозреваемого вида паразита.

*Лекарственные эозинофилии* представляют собой важный симптом, иногда предшествуя развитию органичных поражений. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), из 1000 больных, госпитализированных в стационар, 50 поступили на лечение в связи с медикаментозными осложнениями. У амбулаторных пациентов число осложнений лекарственной терапии составляет 2-3%, у тяжелобольных, которые лечатся в стационаре, – от 6 до 35% [4].

В некоторых случаях лекарственная эозинофилия не сопровождается клиническими проявлениями, а иногда, хотя редко, наблюдается развернутая клиническая картина лекарственной болезни с полиорганной симптоматикой: повышается температура тела, отмечаются различные сыпные элементы, полиартралгии, лимфаденопатия, спленомегалия, гепатомегалия и симптомы гепатита, бронхоспастический синдром, летучие легочные инфильтраты, миокардит, диспептический синдром, проявления гломерулита. В тяжелых случаях возможны острый гемолиз, развитие ДВС – синдрома, различных поражений нервной системы токсического эпидермального некроза (синдром Лайелла), другие нарушения, многие из которых связаны с генерализованным эозинофильным васкулитом [1, 2, 4, 6]. ЛЭ относительно часто сопровождается повышением концентрации IgE в сыворотке крови.

Кроме того, она может проявляться разнообразными синдромами: пневмонитом, обструктивным бронхиолитом, легочным фиброзом, синдромом Стивенса-Джонсона [1, 4, 6, 9]. Диагноз основывается на клинико-anamnestических данных, эозинофилии крови и рентгенологических признаках.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких выявляет неспецифические признаки: периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, симптом «матового стекла». Гистологически лекарственно-индуцированная пневмония проявляется скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, а иногда – лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилежащем интерстиции [1, 6].

У большинства больных через 7-10 дней после прекращения приема лекарственного препарата число эозинофилов нормализуется. При тяжелой или рецидивирующей реакции назначаются глюкокортикостероиды (ГКС) коротким курсом.

*Эозинофилия наблюдается при ряде кожных заболеваний:* крапивнице, чаще – (лекарственной, паразитарной и пищевой природы) при различных аллергических дерматитах и экземе, гранулематозных дерматитах, пузырчатке, псориазе, дискоидной красной волчанке и некоторых других дерматозах.

*Крапивница* – полиэтиологический дерматоз с мономорфной уртикарной зудящей сыпью. Крапивница не самостоятельное заболевание, а следствие аллергической или псевдоаллергической реакции при многих заболеваниях различной этиологии. Аллергические крапивницы развиваются вследствие аллергии к экзогенным (инфекционным и неинфекционным) и эндогенным (аутологичным) антигенам.

Крапивница и отек Квинке могут быть обусловлены одной, несколькими причинами или быть идиопатическими. Часто крапивница сочетается с отеком Квинке. Причины крапивницы и отека Квинке: идиопатическая, пищевая аллергия, лекарственная аллергия, витамины, психотропные препараты, рентгенконтрастные вещества, опиаты, миорелаксанты, гормональные средства, цитостатики, укусы и укушения насекомых, контактные аллергены, воздушные аллергены (поллинозы), трасфузионные реакции, эндокринные заболевания, болезни соединительной ткани, инфекции, злокачественные новообразования, васкулиты и другие.

*Отек Квинке.* Клиническая картина достаточно типична и проявляется внезапным развитием выраженных локальных отеков на любом участке тела, чаще на лице, конечностях, наружных половых органах. Для отека Квинке характерны: острое начало, тестообразное припухание, иногда умеренный зуд; наблюдается часто тошнота, рвота, понос, головная боль, позже – полиурия. При отеке Квинке опасен отек гортани, который может привести к асфиксии и необходимости интубации или трахеотомии. Клиническая картина отека гортани: внезапное появление болей в горле, ощущение затруднения при вдохе, грубый кашель, сиплый голос, лицо синюшное, набухание шейных вен.

*Эозинофильный фасциит* – диффузное склеродермоподобное уплотнение кожи, гистологически характеризующееся утолщением мышечной фасции, инфильтрацией её эозинофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Отмечают наличие эозинофилии в периферической крови, гипергаммаглобулинемию. Начало болезни проявляется после физической нагрузки или переохлаждения, преимущественная локализация в области конечностей, наличие сгибательной контрактуры.

Следует отметить, что дерматозы, протекающие с эозинофилией, многочисленны и разнообразны, часто требуют дифференциальной диагностики, могут возникать на фоне разнообразной патологии других органов и систем организма [5]. Кожные заболевания, сопровождающиеся эозинофилией характеризуются выраженным повреждением тканей, фиброзом кожи. При остром дерматите и токсидермии наблюдается феномен местной эозинофилии – увеличение процентного содержания эозинофилов в клеточном составе отпечатка с участка обнаженного глубокого слоя эпидермиса после предварительной аппликации аллергена.

*Легочные эозинофилии* – группа заболеваний и синдромов, характеризующихся проходящими легочными инфильтратами и эозинофилией крови, нередко – наличием мокроты, лаважной и плевральной жидкостей как косвенного проявления тканевой эозинофилии. Типичные клинические проявления легочной эозинофилии неспецифичны: кашель, одышка и невысокая, в большинстве случаев, субфебрильная, реже – фебрильная температура тела. Легочная эозинофилия – самая распространенная локализация органной эозинофилии. Это сборное понятие, которое включает: летучие эозинофильные легочные инфильтраты, эозинофильную пневмонию, эозинофильные гранулемы, плевральные эозинофилии, васкулиты. Они могут иметь самую разнообразную этиологию (паразитарную, лекарственную, опухолевую, инфекционную, аллергическую и др.) [1, 2, 6].

Гиперэозинофильный синдром имеет место при следующих заболеваниях органов дыхания: простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера), острая эозинофильная пневмония, хроническая эозинофильная пневмония, синдром Чардж-Стросса, идиопатический эозинофильный синдром, аллергические ринит, БА, аллергический бронхопульмональный аспергиллез, гистиоцитоз X, саркоидоз, инфекционные заболевания, вызванные паразитами, аллергические реакции, вызванные приемом медикаментов экзогенный аллергический альвеолит.

Наиболее принято и является следующая группировка данных патологических состояний [1, 6]: эозинофильные пневмонии паразитарного генеза, химически индивидуальные (лекарственные), легочные эозинофилии, эозинофильная пневмония с бронхообструктивным синдромом, эозинофильная пневмония с системными проявлениями (миелопролиферативный гиперэозинофильный синдром и эозинофильная пневмония неясной этиологии) [1, 6, 9]. Причинами вторичных легочных эозинофилий могут быть: лекарственные поражения легких (45%), паразитарные инвазии легких (25%), грибковая сенсибилизация (25%), и значительно редко опухолевые заболевания [1, 5, 6].

Клинические проявления могут быть различными. Встречаются бронхоалоальвеолиты с нарастающим интерстициальным отеком легких. Возможны деструктивные процессы в легких напоминающие синдром Вегенера. Иногда развиваются торпидно текущие плевриты и пневмонии с изменениями в легких, сходные с таковыми при диффузных заболеваниях соединительной ткани. Чаще всего возникают транзиторные малосимптомные легочные инфильтраты.



*Ринит* – это воспаление слизистой оболочки носа, для которого характерны один или несколько следующих симптомов: чихание, ринорея, отек слизистой носа, зуд в носу. Около 50% случаев хронического ринита составляет аллергический ринит. Причины неаллергических ринитов разнообразны (идиопатические, инфекционной этиологии, эндокринной природы, вызванные лекарственными препаратами, при гранулематозах, при обструкциях носовых ходов и риниты другой природы – ликворея, атрофия слизистой носа и др.). При аллергическом рините количество эозинофилов в носовой слизи увеличивается, чего не бывает при вазомоторном рините.

*Эозинофилия может наблюдаться и при БА.* Для этого заболевания, особенно для атопической его формы, более типична умеренная эозинофилия особенно при тяжелом ее течении и при астматическом статусе. В основе БА лежит хроническое воспаление слизистой бронхов. Эозинофилы являются ключевой клеткой в развитии воспалительного процесса при БА. Эозинофильные гранулемы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые приводят к деструкции и десквамации эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Исследование биоптатов из бронхов и БАЛ, содержат значительную эозинофилию.

Эозинофильные пневмонии включают в себя несколько патологических состояний разной этиологии, для которых характерны эозинофильная инфильтрация легких и, как правило, эозинофилия периферической крови.

*Простая легочная эозинофилия (ПЛЭ)* или синдром Леффлера, для которого характерны летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови и быстрым спонтанным разрешением. Основная причина ПЛЭ – лекарственные препараты и аскаридоз. В 1/3 случаев выявить причину не удается. В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции.

Рентгенологические проявления ПЛЭ включают в себя летучие (мигрирующие) легочные инфильтраты, которые могут быть несегментарные, одиночные или множественные, обычно без четких границ, преимущественно в периферических отделах. МСКТ выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом «венца»).

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает в себя легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный аспергиллез, микоз, кандидоз), гранулематоз Вегенера, новообразования.

Прогноз благоприятен; как правило, не требуется назначения ГКС, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов в течение месяца. Преходящие легочные инфильтраты могут быть и при других формах легочной эозинофилии, включая (аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА), синдром Чардж-Стросса и идиопатический гиперэозинофильный синдром.

**АБЛА** является одной из относительно частых причин эозинофильной пневмонии у больных БА, АБЛА чаще заболевают больные атопической БА в возрасте 20-30 лет. Фоном аспергиллеза являются «естественные причины»: неполноценное и недостаточное питание, сахарный диабет, саркоидоз, туберкулез, заболевания крови, онкологические процессы, инфаркт легкого, деструктивные процессы в легких, длительное лечение антибиотиками, гормональными, цитостатическими препаратами, радиотерапия.

Для АБЛА характерны частые обострения, эпизоды обструкции дыхательных путей, признаки рецидивирующей инфекции дыхательных путей, развитие бронхоэктазов, образование слизистых пробок. Обострение при обструкции сопровождается повышением температуры тела: мокрота приобретает коричневый цвет, возможна примесь крови; гиперэозинофилия как в крови, так и в мокроте; обнаружение колоний грибов; выявляются специфические антитела к роду *Aspergillus*; высокое содержание IgE. Гистологически-бронхоцентрические гранулемы (бронхиолит с формированием слизистых пробок, которые obtурируют просвет дыхательных путей). Лечение проводят преднизолоном, интроканозолом, другими противоастматическими препаратами. Прогноз лечения оценивается по непрерывному падению уровня общего IgE сыворотки.

*Экзогенные аллергические альвеолиты.* Они могут быть: бактериальные, грибковые, вызванные белковыми антигенами животного, растительного происхождения и медикаментами, протекающие с гиперэозинофилией. Болезнь может развиваться остро, подостро или протекать хронически. Характерны повышение температуры тела, появление кашля с небольшим количеством мокроты, одышки. Возможны боли в суставах, мышцах. В легких в острой фазе альвеолита могут выслушиваться влажные хрипы, затем – звучная и грубая крепитация. Длительное продолжение контакта с аллергеном приводит к формированию легочного фиброза и прогрессирующей дыхательной недостаточности. Дифференцируют с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (синдром Хаммена-Рича). Применяют целый ряд исследований в том числе исследование лаважной жидкости и биоптатов, полученных путем чрезбронхиальной или открытой биопсии легких.

В случаях длительного приема лекарственных препаратов (метотрексат, прокарбазин) может возникнуть эозинофилия, а повреждение легочной ткани – к развитию хронической формы экзогенного токсического альвеолита.

*Синдром Чардж-Стросса* основывается на 3-х патоморфологических критериях – эозинофильной тканевой инфильтрации, некротизирующем васкулите и проявлении внесосудистых гранулем в различных органах (легких, коже, желудочно-кишечном тракте, сердце и периферической нервной системе).

Диагноз ставится при наличии следующих критериев: тяжелая БА, эозинофилия крови  $>10\%$ , нейропатия, мигрирующие или летучие инфильтраты в легких, патология околоносовых пазух и внесосудистые эозинофильные гранулемы. МСКТ выявляет субплевральную консолидацию, имеющую лобулярное распространение, центрилобулярные узелки, уплотнение стенок бронхов и междольковых перегородок [1, 3]. Могут быть лимфаденопатии (медиастинальная или внутригрудная) с выпотом в плевральных полостях или

перикарде. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с хронической эозинофильной пневмонией, другими формами легочных ангиитов и гранулематозов. Лечение проводят высокими дозами ГКС, а при резистентности назначают азатиоприн, циклофосфамид [8].

*Плевральные эозинофилии* встречаются редко при злокачественных опухолях (легких, плевры и внелегочной локализации), лимфогранулематозе, острых и хронических воспалительных заболеваниях легочной паренхимы и бронхов, туберкулезе и ряде других заболеваний.

*Эозинофилия при эндокринопатиях* (при Аддисоновой болезни – хронической недостаточности коры надпочечников), для которых характерны нарастающая слабость, снижение артериального давления; усиление пигментации на коже и на слизистых, потеря массы тела, диспепсия, гипогликемические состояния, дистрофия миокарда, гиперкалиемия, гипонатриемия, снижение концентрации 17 – оксикортикостероидов в крови и выделение 17 – кетостероидов с мочой.

*Гиперэозинофилия при болезни Симмонса* – пангипопитуитаризме, для которого типичны симптомы недостаточности коры надпочечников, гипотиреоз, нарушение половой функции. Могут быть несхарный диабет и другие симптомы.

*Эозинофильный гранулематозный васкулит* с поражением легких (эозинофильные инфильтраты и плевриты и др.), сердца (кардиомиопатии, тромбозы) или нервной системы (очаговые и диффузные поражения центральной нервной системы, периферические нейропатии). Возможны поражения желудочно-кишечного тракта (боли в животе, тошнота, диарея, гепатоспленомегалия). Отмечаются мочевого синдром, различные изменения кожи. В крови выявляют анемию, тромбоцитопению, увеличение СОЭ, диспротеинемию, гипериммуноглобулинемию. Диагноз гранулематозного васкулита подтверждается только биопсией [3].

*Синдром Дресслера*: повышение температуры тела, перикардит, плеврит, реже пневмония, которые сопровождаются лейкоцитозом и эозинофилией. В развитии синдрома Дресслера предполагается аутоиммунная реакция организма на поврежденную ткань сердца (после инфаркта миокарда), митральной комиссуротомии, перикардотомии и др.). Лечение проводится глюкокортикоидными гормонами, реже – иммунодепрессантами, а также проводится симптоматическое лечение.

*Узелковый периартериит* характеризуется лихорадкой, болью в животе множеством мононевритов, кожной сыпью, слабостью, похуданием, артралгиями и почечной недостаточностью. В анализе крови – выраженный лейкоцитоз, повышенная концентрация иммуноглобулинов в сыворотке, часто протеинурия и гематурия. Хотя лейкоцитоз обычно бывает нейтрофильным, у части больных >50% лейкоцитов составляют зрелые эозинофилы. Диагноз ставится только при выявлении признаков некротизирующего васкулита в биоптате тканей из типичных зон повреждения в период острого воспаления [3].

Лечение ГКС и иммунодепрессантами предотвращает прогрессирование болезни и помогает достичь ремиссии. Кроме того, гиперэозинофилия может

встретиться при гранулематозном ангиите, иногда встречается при ревматоидном полиартрите – при суставно-висцеральных формах, а также отмечается при системной красной волчанке и системной склеродермии а также при синдроме Шегрена.

*Семейная эозинофилия* представляет собой наследственную патологию с аутосомно-доминантным типом наследования. Описаны доброкачественные формы эозинофилии без клинических проявлений. Иногда наблюдаются симптомы системного поражения: возможны астматический синдром, гепатомегалия, эозинофильные инфильтраты в легких, в коже, мышцах. Течение болезни хроническое. При длительном существовании большой эозинофилии развивается поражение сердца: эндомикардиальный фиброз с клинической картиной рестриктивной кардиомиопатии.

Эозинофилии встречаются как при доброкачественных, так и преимущественно при злокачественных новообразованиях, хотя и редко. Этот синдром может быть проявлением распадающейся опухоли с множественными метастазами. Он также встречается как ранний признак существующей, но пока бессимптомно протекающей опухоли. Эозинофилия, как ранний признак наблюдается при раке легкого, печени, щитовидной железы, желудка, почки (гипернефрома) и др. В редких случаях наблюдается эозинофилия как первый и какое-то время единственный симптом острого лимфобластного лейкоза как неблагоприятный прогностический симптом иногда встречается эозинофилия в начальной стадии хронического миелолейкоза, а также в терминальной его стадии. Сравнительно редко эозинофилия появляется при лимфогранулематозе, указывая, как правило, на неблагоприятное течение болезни.

Для выявления опухоли необходимо тщательное инструментальное исследование, ультразвуковая, эндоскопическая и радиоизотопная диагностика. Для обнаружения лейкоза – стеральная пункция. Для диагностики некоторых опухолей и лимфогранулематоза применяются биопсийные методы и гистологическая оценка биоптатов. При лимфогранулематозе с эозинофилией, практически всегда находят повышенную концентрацию IgE.

Лечение больных эозинофилиями с системными проявлениями в госпитале было направлено на снижение количества эозинофилов или блокирование их действия. У пациентов с легкой и умеренной эозинофилией в большинстве случаев при хорошо собранном анамнезе, устранении причины и проведении десенсибилизирующей симптоматической терапии, через 7-10 дней число эозинофилов, как правило, нормализовалось. У некоторых больных потребовалась терапия ГКС, которая способствовала снижению числа эозинофилов или его нормализации. Однако у пациентов с системными проявлениями и поражением внутренних органов лечение проводилось не только ГКС, но применялись и препараты второй линии (интерферон –  $\lambda$ , гидроксимочевина, циклоспорин). Кроме того проводилось адекватное комплексное лечение согласно Протоколов, утвержденных МЗ Украины.

Из 432 пациентов, которые находились на лечении в госпитале с различными заболеваниями сопровождавшимися эозинофилией умерло 22, что составляет 5,1%. Это больные с новообразованиями, некротизирующим

васкулитом, лейкозом и лимфогранулематозом, а также с хроническими прогрессирующими заболеваниями дыхательной системы.

Реакция эозинофилов (эозинофилия) на лечение может оказать помощь в подтверждении диагноза или служить поводом для дальнейшего обследования согласно алгоритму врачебной тактики для установления окончательного диагноза.

Следует указать и на оценку динамики изменения количества эозинофилов в течение воспалительного процесса, которая имеет и определенное прогностическое значение. Так, снижение числа эозинофилов ниже обычных показателей в активной фазе заболевания зачастую свидетельствует о тяжести процесса и является неблагоприятным признаком.

Однако, следует отметить, что ряд инфекционных и других заболеваний с высокими уровнем IgE характеризуются эозинофилией и после окончания воспалительного процесса, что указывает на незаконченность иммунной реакции организма [10].

Таким образом, разнообразие заболеваний и состояний, которые в своей манифестации или развитии имеют симптомы, напоминающие аллергическую патологию, требуют знания их клинических особенностей, объема диагностических мероприятий, которые будут способствовать установлению точного диагноза и определять направления эффективного лечения.

#### **Выводы**

1. Эозинофилы обладают разнообразными биологическими функциями. Повышенное их количество в периферической крови и различных биологических жидкостях может быть ранним предвестником состояний и заболеваний, особенно таких как, лекарственная аллергия, некоторые опухоли, гемобластозы, васкулиты, паразитарные инвазии и т.д.

2. Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина заболеваний и состояний, сопровождающихся эозинофилией, существенно не отличаются, что затрудняет не только понимание природы этих расстройств, но и заставляет прибегать к четкому алгоритму врачебной тактики при постановке диагноза с проведением дополнительно целого ряда диагностических исследований.

3. Заболевания и побочные эффекты (состояния) с гиперэозинофилией были выявлены у 4,5% всех пациентов, поступивших на лечение с различными аллергическими проявлениями и не имеющих патогномичных клинических, лабораторных, функциональных, рентгенологических и морфологических признаков, кроме эозинофилии.

4. У большинства пациентов своевременная диагностика, устранение причины заболевания, а также применение глюкокортикостероидов сопровождались значительным улучшением клинико-рентгенологической симптоматики или полным выздоровлением больных, кроме больных с онкозаболеваниями, где смертность составила %.

5. Информированность врачей о пагубных действиях различных экзогенных факторов риска и мониторинга пациентов с аллергическими реакциями сопровождающимися эозинофилией, должно рассматриваться, как важное мероприятие по предупреждению возникновения, прогрессирования а

возможно и ранней диагностики заболеваний и состояний сопровождающиеся эозинофилией.

### Литература

1. Анаев Э.Х. Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология 4/2012. – С. 106-115.
2. Асаулюк И.К. Лекарственные поражения легких / И.К. Асаулюк, Т.А. Бибик, Я.П. Казмирчук // Сучасні аспекти військової медицини. Зб. наук. працо. – К. – ГВМКЦ «ГВКГ»: – 2012. – В.19. – С. 260-267.
3. Асаулюк И.К. Дифференциальная диагностика и прогноз первичных системных некротизирующих васкулитов / Асаулюк И.К. // Сучасні аспекти військової медицини. Зб. наук. працо. – К. – ГВМКЦ: – 2007. – В.12. – С. 163-170.
4. Диссеминированные заболевания легких / под ред. М.М. Ильковича. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2011. – 480 с.
5. Євстїгнєєв І.В. Диференційна діагностика еозінофільного синдрому / І.В. Євстїгнєєв, Л.А. Пісоцька // Укр. мед. часопис. – 2009. – №5. – С. 66-69.
6. Мостовой Ю.М. Эозинофильные поражения легких / Ю.М. Мостовой, Т.В. Константинович // Мистецтво лікування. – 2006. – №3. – С. 20-23.
7. Михайленко А.А. Аллергия аллергические заболевания / А.А. Михайленко, Г.А. Базанов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 304 с.
8. Протокол надання медичної допомоги при медикаментозній алергії. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006.
9. Тейлор Р.Б. Трудный диагноз: Пер. с англ. М.: Медицина, 1992. – Т.2. – С. 522-543.
10. Мельник А.А. Клинические лабораторные тесты для практической медицины, их интерпретация / А.А. Мельник. – К.: Книга – плюс, 2013. – 288 с.

### ЗАХВОРЮВАННЯ І СТАН, ШО СУПРОВОДЖУЄТЬСЯ ЕОЗИНОФІЛІЄЮ: КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ

Асаулюк І.К., Бібік Т.А., Гончаров Я.П., Остапенко С.П., Харитонова Е.Н.

**Резюме.** У роботі викладені основні клінічні, лабораторно-інструментальні, функціонально-морфологічні прояви захворювань і побічних ефектів (станів), які супроводжуються гіпереозінофілією та спостерігаються в практичній діяльності лікарів різних спеціальностей.

**Ключові слова:** еозінофілія, захворювання та стани з гіпереозінофілією, алгоритм лікарської тактики при їх діагностиці.

### DISEASES AND CONDITIONS, ACCOMPANIED BY EOSINOPHILIA: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTIC ALGORITHM

I.Asaulyuk, T.Bibik, Y.Goncharov, S.Ostapenko, E.Kharitonov

**Summary.** The article deals with the main clinical, laboratory and instrumental, functional and morphological manifestations of diseases and side effects, which are accompanied by hyper eosinophilia and observed by doctors of different specializations.

**Keywords:** eosinophilia, diseases and conditions of eosinophilia, diagnosis and treatment algorithm.