

- stress, and diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P.1111-1119.
20. Kelley D.S., Hubbard N.E., Erickson K.E. Regulation of human immune and inflammatory responses by dietary fatty acids // *Adv Food Nutr Res.* — 2005. — Vol. 50. — P.101-138.
 21. Klein S., Fontana L., Young V.L., et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P.2549-2557.
 22. Klein-Platat C., Drai J., Oujaa M., et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005 — Vol. 82. — P.1178-1184.
 23. Mohanty P., Ghanim H., Hamouda W., et al. Both lipid and protein intakes stimulate increased generation of reactive oxygen species by polymorphonuclear leukocytes and mononuclear cells // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — Vol. 75. — P.767-772.
 24. Mohanty P., Hamouda W., Garg R., et al. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leukocytes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P.2970-2973.
 25. Nappo F., Esposito K., Cioffi M., et al. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals // *J. Am. Coll. Cardio.* — 2002. — Vol. 139. — P.1145-1150.
 26. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis // *Osteoporos Int.* — 1998. — Vol. 8 (suppl). — P.1-88.
 27. N.S. Scrimshaw, J.P. SanGiovanni. Synergism of nutrition, infection, and immunity: an overview // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 66. — P.464-477.
 28. Paresh Dandona, MD, PhD; Ahmad Aljada, PhD; Ajay Chaudhuri, MD, et al. Metabolic Syndrome A // Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P.1448-1454.
 29. Rees D., Miles E.A., Banerjee T., et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83. — P.331-342.
 30. Ricci R. et al. Requirement of JNK2 for scavenger receptor A-mediated foam cell formation in atherosclerosis // *Science.* — 2004. — Vol. 306. — P.1558-1561.
 31. Roshni R. Molls, Namanjeet Ahluwalia, Andrea M. Mastro, et al. Nutritional Immunology. Nutritional Status Predicts Primary Subclasses of T Cells and the Lymphocyte Proliferation Response in Healthy Older Women // *J. Nutr.* — 2005. — Vol. 135. — P.2644-2650.
 32. Salgueiro M., Zubillaga M., Lysionek A., et al. Zinc status and immune system relationship // *Biol. Trace Elem. Res.* — 2000 — Vol. 76, № 3. — P.193-205.
 33. Schultink W., Merzenich M., Gross R., et al. Effects of iron-zinc supplementation on the iron, zinc, and vitamin A status of anaemic pre-school children // *Food Nutr. Bull.* — 1997. — Vol. 18. — P.311-316.
 34. Seo J.B. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression // *Mol. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P.3430-3444.
 35. Stulnig, Markus Berger, Michael Roden, Harald Sting. The FASEB Journal. Elevated serum free fatty acid concentrations inhibit T lymphocyte signaling. — 2000. — Vol. 14. — P.939-947.
 36. Sugano M., Koga T., Yamada K. Lipids and immunology // *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 9, № 2. — P.146-152.
 37. Troen A., Mitchell F., Sorensen J., Johnston T. Nutritional Immunology. Unmetabolized Folic Acid in Plasma Is Associated with Reduced Natural Killer Cell Cytotoxicity among Postmenopausal Women // *J. Nutr.* — 2006. — Vol. 136. — P.189-194.
 38. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Uusitupa M: Finnish Diabetes Study: prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P.1343-1350.
 39. Van Oostrom A.J., Sijmonsma T.P., Verseyden C., et al. Postprandial recruitment of neutrophils may contribute to endothelial dysfunction // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44. — P.576-583.
 40. Walker C.F., Katarzyna Kordas K., Stoltzfus R.J., Robert E. Black. Interactive effects of iron and zinc on biochemical and functional outcomes in supplementation trials // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2005. — Vol. 82, № 1. — P.5-12.
 41. Wang S., Leonard S.S., Castranova V., et al. The role of superoxide radical in TNF-alpha induced NF-kappaB activation // *Ann. Clin. Lab. Sci.* — 199. — Vol. 29. — P.192-199.
 42. Wirfalt E., Hedblad B., Gullberg B., et al. Food patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: a cross-sectional study within the Malmo Diet and Cancer cohort // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 154. — P.1150-1159.
 43. Woronicz J.D., Gao X., Cao Z., et al. IkappaB kinase-beta: NF-kappaB activation and complex formation with IkappaB kinase-alpha and NIK // *Science.* — 1997. — Vol. 278. — P.866-869.

© ЕНИСЕЕВА Е.С., ОРЛОВА Г.М., САРАЕВА Н.О., СМОЛЬКОВА Л.Г. — 2006

АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И РАССТРОЙСТВА

Е.С. Енисеева, Г.М. Орлова, Н.О. Сараева, Л.Г. Смолькова

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра госпитальной терапии, зав. — д.м.н., проф. Г.М. Орлова)

Резюме. Обзор литературы посвящен диагностике, дифференциальной диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся эозинофилией. Представлено описание основных аллергических, инфекционных, ревматических и других заболеваний, а также идиопатических расстройств, сопровождающихся увеличением содержания эозинофилов в крови и/или тканях.

Ключевые слова. Эозинофилия, внутренние болезни, научный обзор.

Эозинофилия — увеличение числа эозинофилов в периферической крови более 450 в 1 мкл, которое может наблюдаться при разнообразных аллергических, инфекционных, опухолевых, ревматологических заболеваниях [37]. Эозинофилия может сопровождаться и увеличением эозинофилов в тканях, где их уровень в несколько сотен раз больше, чем в периферической крови, наибольшее их количество обнаруживается в эпителии слизистых респираторного, желудочно-кишечного, мочеполового тракта [50]. Эозинофилия периферической крови не является обязательным показателем участия их в повреждении тканей, возможны

патологические ситуации, когда имеется тканевая эозинофилия, но уровень эозинофилов в периферической крови нормальный или степень повышения минимальна [37].

Количество эозинофилов в периферической крови варьирует в течение суток, достигая максимума ночью и снижаясь в утренние часы, его колебания обратно пропорциональны изменениям уровня циркулирующих кортикостероидов. Продолжительность жизни эозинофилов в тканях достигает нескольких недель. Иногда возможна недооценка их роли в повреждении тканей в связи с отсутствием тканевой эозинофилии при дегра-

нуляции, апоптозе или некрозе эозинофилов. В этом случае имеет значение обнаружение эозинофильного катионного протеина с помощью иммунофлюоресцентного метода [37].

Эозинофилы — лейкоциты, которые подвергаются дифференцировке в костном мозге под влиянием специфических стимулов: гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора роста, интерлейкина-3 (ИЛ-3) и интерлейкина-5 (ИЛ-5) [5,9]. Среди трех ростовых факторов наиболее мощным является ИЛ-5, который, кроме стимуляции костного мозга, увеличивает продолжительность жизни эозинофилов [18,37]. Так как ИЛ-5 вырабатывается Th-2 CD4+ лимфоцитами, эозинофилия часто наблюдается при активации этих клеток при различных патологических состояниях, включая аллергические заболевания, иммунный ответ на гельминты и другие. В этом случае отмечается увеличение IgE [37].

Аллергические заболевания

Наиболее частая причина эозинофилий — аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи. Аллергические заболевания, сопровождающиеся эозинофилией, включают атопию и лекарственные эозинофилии [1,7,8,15,16,24,37].

Аллергический ринит часто рассматривается как состояние, предшествующее развитию бронхиальной астмы (БА). При аллергическом рините относительно часто отмечается повышение количества эозинофилов как в периферической крови, так и в секрете носовых ходов [16]. Топическая эозинофилия при аллергическом рините также, как при БА, не коррелирует с уровнем эозинофилии в периферической крови. При аллергическом рините периферическая эозинофилия не является обязательной, диагностическое значение имеет эозинофилия в мазке из носа более 4% у детей и более 10–25% у взрослых [14].

Назальная эозинофилия позволяет отличить аллергический ринит от вирусной инфекции и вазомоторного ринита. Выделен неаллергический ринит, протекающий с повышенным содержанием эозинофилов секрета и без признаков полипозного разрастания слизистой оболочки носа [53]. У больных этой категории не отмечено повышение уровня IgE, гиперреактивности дыхательных путей, они имеют отрицательные кожные тесты со стандартными аллергенами и хорошую переносимость нестероидных противовоспалительных препаратов [41].

Назальная эозинофилия может присутствовать при астме у больных без симптомов аллергического ринита.

При аллергической и неаллергической астме число эозинофилов увеличивается в тканях воздухоносных путей [15,47]. Содержание эозинофилов в крови больных БА варьирует и редко превышает 500–1000 клеток в мкл [7,33].

Сравнение разных форм БА показывает, что количество эозинофилов в периферической крови выше при атопической форме, чем при неаллергической, и еще выше при аспириновой БА [7,8]. У больных в стадии ремиссии или, получающих базисное противовоспалительное лечение глюкокортикостероидами, количество эозинофилов часто нормальное. У больных с тяжелым обострением БА отмечается эозинопения, связанная с миграцией эозинофилов в респираторный тракт, что сопряжено с ухудшением функции легких и параллель-

ным повышением концентрации эозинофильного катионного протеина в сыворотке. Отмечается значительная эозинофилия в биоптатах, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него [15]. У больных БА, умерших на высоте астматического состояния, при проведении аутопсии обнаруживается обтурация просвета мелких бронхов слизистыми пробками, основными клеточными элементами детрита которых являются эозинофилы. Необходимо подчеркнуть, что аккумуляция эозинофилов в толще стенки бронхов при БА может сопровождаться появлением эозинофильных инфильтратов в легочной ткани [7,8].

При тяжелых формах аллергического ринита и БА, выраженность клинических проявлений которых нарастает с течением времени, особенно при сочетании с гиперэозинофилией и/или легочными инфильтратами, всегда необходимо иметь в виду возможность развития синдрома Чарджа-Страусса [8,37,39].

Описаны тканевая и периферическая эозинофилия при хроническом синусите, эмфиземе, хроническом бронхите и интерстициальном легочном фиброзе [11,22,44,57].

Простая эозинофильная пневмония, отождествляемая нередко с синдромом Леффлера, развивается при паразитарных инвазиях и вследствие реакции на лекарственные препараты [24]. Рентгенологически выявляют инфильтраты округлой или овальной формы, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, что сопровождается эозинофилией в периферической крови до 10%, наблюдающейся не у всех больных. Уровень общего IgE обычно повышен (более 1000 МЕ/мл). Легочные инфильтраты могут держаться несколько недель, иногда мигрируют по легочным полям, самостоятельно разрешаясь, чаще не оставив рубцовых изменений в легочной ткани. Диагностика основана на сочетании эозинофилии крови и легочного синдрома, подтверждаемого рентгенологически [51]. Для уточнения этиологии поражения легких используются элиминационные и иммунологические тесты. Симптомы исчезают после отмены виновного препарата, но иногда для разрешения требуется длительный срок, достигающий нескольких недель. Глюкокортикостероиды ускоряют разрешение процесса. При повторном назначении препарата, запустившего патологический процесс, симптомы возвращаются в течение 48 часов. При паразитарных инвазиях необходима дегельминтизация [7,8].

Острая эозинофильная пневмония — заболевание с острым началом и быстрым нарастанием дыхательной недостаточности. Заболевание не связано с инфекцией, паразитарным поражением, приемом лекарственных средств. В клинической картине отмечаются боль в грудной клетке без определенной локализации, миалгии, повышенная температура тела. При обследовании могут выслушиваться крепитирующие «целлофановые» хрипы. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявляются интенсивные инфильтраты, которые распространяются как на альвеолярное, так и интерстициальное пространство. Локализация инфильтратов самая разнообразная, но преимущественно — в верхних отделах легких. Вовлечение плевры наблюдается у половины больных, обычно процесс двухсторонний. Количество эозинофилов в пери-

ферической крови, как правило, нормальное, но обнаруживается высокое их содержание в бронхоальвеолярной жидкости — более 40%. Характерным является быстрое исчезновение инфильтратов после назначения глюкокортикостероидов [8].

Больные хронической эозинофильной пневмонией в 50% случаев страдают БА, у подавляющего большинства больных повышено содержание эозинофилов в периферической крови, в отличие от, как правило, нормальных показателей у больных острой эозинофильной пневмонией. Для обеих форм, в основном отличающихся длительностью заболевания и отсутствием выраженной дыхательной недостаточности в случае хронического процесса, характерно преобладание эозинофилов в мокроте и жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (от 12 до 44%), легочных инфильтратов. Основными клиническими проявлениями хронической эозинофильной пневмонии являются кашель, одышка, лихорадка, повышенная потливость, снижение массы тела, иногда кровохарканье [29]. Патоморфологические изменения характеризуются скоплением в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов и эозинофилов, гиперплазией пневмоцитов второго порядка, что сопровождается воспалением интерстиция. Заболевание относится к группе идиопатических, обсуждается роль лекарственных препаратов [1,7,8].

Хорошо известно, что некоторые продукты питания (орехи, рыба, морепродукты и др.) могут вызывать легочные эозинофилии, особенно у больных аллергическими заболеваниями. Клинические проявления могут быть весьма разнообразны, и даже требовать неотложной помощи. Часть из этих ситуаций связана с токсинами, находящимися в пищевых продуктах [31,46].

Лекарственные эозинофилии

В настоящее время описано более 400 вариантов синдромов, индуцированных приемом медикаментов. Следует подчеркнуть, что любые лекарственные препараты могут вызывать аллергические реакции в виде эозинофилий. Описаны аллергические реакции даже на глюкокортикостероиды и антигистаминные препараты. Минимальное увеличение эозинофилов в периферической крови возможно при приеме β -блокаторов вследствие перераспределения [37]. Чем чаще применяется препарат, тем больше вероятность формирования аллергии к нему.

Легочные лекарственные эозинофилии, по мнению некоторых авторов, — самая распространенная форма эозинофильных реакций. Однако, часто побочные реакции на лекарственные препараты не ограничиваются только респираторной системой, а носят полиорганный, полисистемный характер поражения [51].

Тканевая эозинофилия с эозинофилией периферической крови или без нее может наблюдаться вследствие реакции на лекарственные препараты и проявляться лихорадкой и поражением внутренних органов. Возможно развитие лекарственного эозинофильного миокардита, лекарственного гепатита, лекарственных васкулитов, сопровождающихся эозинофилией [32,36].

Лекарственные препараты могут вызывать острый интерстициальный нефрит, сопровождающийся эозинофилией и иногда эозинофилией [25,56]. В некоторых случаях лекарственный острый интерстициальный нефрит сопровождается лихорадкой, артралгиями, сы-

пью. Эозинофилия обнаруживается не у всех больных, чувствительность данного признака составляет 40–60%, специфичность — 14–38% [49,56].

Основным законом профилактики лекарственных эозинофилий является ограничение числа одновременно назначаемых больному препаратов, применение медикаментозной терапии по строгим показаниям.

Инфекционные болезни

Острые вирусные и бактериальные инфекции обычно сопровождаются эозинопенией. Точный механизм снижения количества эозинофилов не известен, предполагается влияние увеличения уровня эндогенных глюкокортикоидов, а также медиаторов воспаления, высвобождающихся при этих инфекциях [12]. Увеличение количества эозинофилов у больных с лихорадкой требует поиска неинфекционной причины лихорадки [37].

Наиболее частой инфекционной причиной эозинофилии являются глистные инвазии. Эозинофилия в этом случае может определяться иммунным ответом, а также зависеть от фаз развития самих гельминтов внутри организма хозяина. Уровень эозинофилии зависит от обширности тканевой инвазии. Отсутствие эозинофилии не исключает гельминтоз, при ограничении гельминта в тканях тканевая эозинофилия может не сопровождаться увеличением количества эозинофилов в крови [58,59].

Часто органом мишенью гельминтоза становятся легкие. Поражение легких возможно при заражении *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*, которые вызывают эозинофильную пневмонию [23,37]. При инвазии легочной ткани *Paragonimus wesermanii*, взрослые особи мигрируют через стенку кишки и диафрагму в легочную ткань, вызывая формирование фиброзных узлов, кистозное перерождение легочной ткани. Характерно поражение плевральной полости с высоким содержанием эозинофилов в легочном инфильтрате и экссудате [59]. Трихинеллез, шистоматоз могут сопровождаться гематогенной диссеминацией в легкие личинок и яиц паразитов [59].

Протозойные инфекции обычно не ведут к эозинофилии за исключением двух: *Dientamoeba fragilis* и *Isospora belli*. У таких больных наблюдаются клинические проявления кишечных инфекций и обнаруживаются простейшие в кале [37].

Эозинофилия может наблюдаться при аспергиллезе и кокцидиомикозе [7,8,28]. Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) является иммунокомплексным заболеванием дыхательных путей, которое развивается вследствие колонизации на поверхности слизистой оболочки трахеи и бронхов гриба *Aspergillus fumigatus*. В клинике доминируют частые длительные эпизоды обструкции дыхательных путей, признаки рецидивирующей инфекции, развитие проксимальных бронхоэктазов. Обострения сопровождаются повышением температуры тела, мокрота нередко приобретает коричневый цвет, возможна примесь крови, гиперэозинофилия в периферической крови сочетается с эозинофилией мокроты и высоким содержанием IgE. В мокроте обнаруживаются колонии грибов, в крови — специфические антитела классов IgE и/или IgG к *Aspergillus fumigatus*. Описаны случаи АБЛА без БА. Гистологически в легочной ткани обнаруживается бронхиолит с формированием слизистых пробок, обтурирующих просвет

бронхов, эозинофильная пневмония, бронхоцентрическая гранулема. Гранулема является причиной развития необратимой обструкции бронхов мелкого калибра. В клеточный состав гранулемы входят гистиоциты, эозинофилы и многоядерные гигантские клетки.

Таким образом, АБЛА диагностируется при наличии следующих признаков: приступы БА; эозинофилия периферической крови более 1000/мкл; быстро исчезающие или длительно сохраняющиеся ограниченные затемнения в легких; бронхоэктазы крупных бронхов при отсутствии изменений в более мелких бронхах; положительные кожные пробы с грибковыми антигенами *Aspergillus* и выявление к ним преципитирующих антител; повышение уровня общего IgE в сыворотке крови [7,8].

Опухоли

Эозинофилия может наблюдаться при различных опухолях: раке щитовидной железы, желудка, легких, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки и влагалища, яичников, гипернефроидном раке почки, опухоли мочевого пузыря, желчного пузыря, раке кожи, назофарингеальных опухолях [37].

Нередки случаи высокой эозинофилии при остром лимфолейкозе, остром миелобластном лейкозе с эозинофилией (М4-с эозинофилией), лимфогранулематозе, Т- и В-клеточных лимфомах [10,20,42,43]. Причиной высокой эозинофилии при опухолях являются хемотаксические факторы эозинофилов, вырабатываемые самой опухолью. Эозинофилия, ассоциированная с пролиферацией опухолевых клонов Т-клеток, связана с продукцией цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-3, ГМ-КСФ. При В-клеточных лимфомах стимулированные Т-клетками В-клетки лимфомы продуцируют эозинофильный хемотаксический фактор.

Особый характер эозинофилии наблюдается при миелопролиферативных заболеваниях. Высокая эозинофилия наблюдается при начальной и терминальной стадиях хронического миелолейкоза, при хроническом миеломоноцитарном лейкозе с эозинофилией, системном мастоцитозе с эозинофилией (тучноклеточный лейкоз с эозинофилией) [3,4]. Кроме того, описан гиперэозинофильный вариант Ph-положительного хронического миелолейкоза [6]. Эозинофилия возможна при миелодиспластическом синдроме [2].

Ревматические заболевания

Эозинофилия может наблюдаться при системных заболеваниях соединительной ткани: дерматомиозите, тяжелом ревматоидном артрите, системной склеродермии, синдроме Шегрена, системных васкулитах, однако ее частота при этих заболеваниях низкая [37]. Наиболее часто среди ревматических заболеваний эозинофилия встречается при синдроме Чарджа-Страусса, эозинофильном фасциите, синдроме эозинофилии-миалгии [26,27,31,39,40].

Синдром Чарджа-Страусса — некротизирующий васкулит с поражением сосудов мелкого и среднего калибра, часто сочетающийся с астмой и эозинофилией [39]. Для заболевания характерна стадийность течения. Длительный продромальный период с различными аллергическими проявлениями, астмой, полинозом, риносинуситом продолжается несколько, иногда десятки лет. Во второй фазе наблюдается периферическая и тканевая эозинофилия с различными проявлениями поражений внутренних органов, в третьей — преобладают

проявления системного васкулита. Поражение внутренних органов во второй фазе обусловлено тканевой эозинофилией. Наблюдаются эозинофильные легочные инфильтраты, эозинофильный плеврит. Вовлечение желудочно-кишечного тракта проявляется симптомами эозинофильного гастроэнтерита. Поражение сердца значительно ухудшает прогноз. Развитие эозинофильного эндокардита Лефлера ведет к формированию сердечной недостаточности, тромбозомболическим осложнениям, летальному исходу. Возможны эозинофильный миокардит, перикардит.

В третьей фазе заболевания могут наблюдаться некротизирующий легочный васкулит, поражение мезентериальных сосудов с развитием перфорации кишечника, кожный васкулит в виде узелков, пурпуры, эритемы, сетчатого ливедо, кожных некрозов, поражение нервной системы в виде множественных мононевритов, периферической полинейропатии, патологии черепно-мозговых нервов, возможны эмболические осложнения. Поражение почек встречается реже, чем другие проявления. Возможен очаговый нефрит, у больных с п-АНЦА развивается некротизирующий гломеруло-нефрит.

Эозинофилия выявляется у 97% больных с синдромом Чарджа-Страусса. Отсутствие эозинофилии не исключает диагноза, так как выраженная тканевая эозинофилия может не сопровождаться увеличением числа эозинофилов в периферической крови [37]. Характерно увеличение СОЭ, СРБ, часто наблюдается увеличение IgE. У 67% больных обнаруживаются п-АНЦА. Диагностическое значение имеют обнаружение скоплений эозинофилов во внесосудистом пространстве и некротический васкулит мелких артерий и вен при проведении биопсии.

Для диагностики синдрома Чарджа-Страусса используются критерии Masi A. (Masi A. et al., 1990): астма, эозинофилия более 10% при подсчете лейкоцитов, аллергия в анамнезе, мононейропатия или полинейропатия, легочные инфильтраты, синуситы, внесосудистые эозинофилы. Наличие у больного четырех и более критериев позволяет поставить диагноз синдрома Чарджа-Страусса [39].

Другим ревматологическим заболеванием с эозинофилией является эозинофильный фасциит (синдром Шульмана) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся индуративными изменениями кожи и подлежащих тканей, с преимущественным вовлечением конечностей [20,27]. Фасциит приводит к болезненным контрактурам конечностей. Гиперэозинофилия может сопровождаться гипергаммаглобулинемией. Возможно развитие эозинофильного фасциита при опухолевых процессах, в том числе при лимфомах [20,30,43]. При глубокой трепанобиопсии процессы воспаления и фиброза обнаруживаются во всех слоях, но наиболее выражены в фасции. В инфильтрате присутствуют лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты, эозинофилы. Увеличение эозинофилов в периферической крови наблюдается на ранней стадии заболевания, затем эозинофилия уменьшается. При лимфоме подкожная индурация может предшествовать ее проявлениям [20].

В литературе описан случай эозинофильного фасциита у больного с антителами против *Borrelia burgdorferi* [40].

Эозинофилия является характерным признаком

синдрома эозинофилии-миалгии, который был описан впервые в 1989 году в США, где заболевание приобрело массовый характер и было связано с употреблением пищевых добавок, содержащих L-триптофан [26,31,37].

В 1981 г. в Испании были описаны такие же проявления у лиц, употреблявших в пищу денатурированное рапсовое масло. Количество заболевших составило около 20 тысяч, смертность — 1,5%. Заболевание проявлялось лихорадкой, миалгией и эозинофилией до 20 000 клеток/мкл, затем присоединялись отеки конечностей, склеродермоподобные изменения кожи, полинейропатия, мышечная слабость и сгибательные контрактуры [46].

Заболевание может начинаться с продромального периода, когда появляются боли в мышцах, кашель, слабость. Мышцы болезненны при пальпации. В первые 3-6 месяцев от начала заболевания развивается поражение кожи в виде склеродермоподобного уплотнения, оно может быть очаговым или диффузным, отмечается гиперпигментация. Поражение кожи позволяет отличить данный синдром от эозинофильного фасциита. Высокая эозинофилия в периферической крови является главным диагностическим признаком, но она наблюдается на ранней стадии заболевания, а затем исчезает, поэтому отсутствие эозинофилии не исключает диагноза синдрома эозинофилии-миалгии [26,31,37].

Другие причины эозинофилии

Эозинофилия наблюдается при синдроме первичного иммунодефицита. Комбинация иммунодефицита с гиперэозинофилией наблюдается при синдроме Оменна [37,52].

Иногда эозинофилия возможна при хронических формах туберкулеза [37].

Увеличение эозинофилов в костном мозге описано при тимоме [37].

Глюкокортикоиды вызывают апоптоз эозинофилов. При болезни Аддисона, кровоизлиянии в надпочечники или гипопитуитаризме может наблюдаться увеличение эозинофилов в крови, обусловленное надпочечниковой недостаточностью [38].

Описана эозинофилия при эмболизации кристаллами холестерина [34]. В этом случае имеются другие признаки: почечная недостаточность, сетчатое ливедо. В анализах, кроме эозинофилии, описывают ускорение СОЭ, гипокомплементемию, тромбоцитопению.

Гиперэозинофильный синдром

Идиопатический гиперэозинофильный синдром диагностируется после исключения всех других причин эозинофилии. Критерии гиперэозинофильного синдрома — увеличение числа эозинофилов более 1500 в 1 мл в течение более 6 месяцев (при отсутствии других причин эозинофилии), сопровождающееся поражением внутренних органов [17,60]. Причина гиперэозинофильного синдрома неизвестна, возможно, это гетерогенный синдром, включающий различные заболевания. Roufosse F. предполагает, что существуют два гематологических варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома: миелопролиферативный и лимфоцитарный [48].

В классификации миелоидных опухолей (ВОЗ, 2000) выделяют хронический эозинофильный лейкоз/гиперэозинофильный лейкоз.

Дифференциальный диагноз идиопатического гиперэозинофильного синдрома с эозинофильным лейкозом проводится на основании цитогенетических и молекулярных генетических аномалий, наличие которых позволяет диагностировать хронический эозинофильный лейкоз [54].

По мнению И.С. Немченко с соавт., условно можно выделить два основных варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома: «реактивный» — в ответ на неидентифицированный стимул и миелопролиферативный, который по своей сущности аналогичен более четко очерченным нозологиям, в частности Ph-позитивному хроническому миелолейкозу [3].

А.И. Воробьев синонимами идиопатического гиперэозинофильного синдрома считает фибропластический эозинофильный эндокардит Леффлера, эозинофильный лейкоз, диссеминированную эозинофильную коллагенопатию, системный эозинофильный васкулит с пристеночным эндокардитом [5]. Эта точка зрения противоречит положению о том, что диагноз идиопатического гиперэозинофильного синдрома устанавливается при исключении других причин эозинофилии, в том числе лейкозов, системных васкулитов [37].

Гиперэозинофильный синдром чаще наблюдается у мужчин, чем у женщин, соотношение составляет 9:1; в возрасте 20-50 лет. Описаны случаи заболевания у детей [60].

Частота поражения органов различна, гематологический синдром встречается у 100% больных, поражение сердца — у 58%, кожные проявления — у 56%, поражение нервной системы — у 54%, легочный синдром — у 49%, поражение печени — у 30%, гастроинтестинальные симптомы — у 23% [60].

Высокая постоянная эозинофилия в периферической крови является критерием диагноза гиперэозинофильного синдрома, увеличение количества эозинофилов связано с пролиферацией их в костном мозге. Лейкоцитоз более $90,0 \times 10^9/\text{л}$ ассоциируется с плохим прогнозом [60]. Имеются описания гиперэозинофильного синдрома, осложненного развитием миелофиброза [45].

Для дифференциального диагноза используется анализ поверхностных маркеров мононуклеарных клеток периферической крови, определение цитокинов (IL-5, INFgamma) CD4+лимфоцитов и эозинофильного основного протеина (MBP) в эозинофилах. Предполагается, что при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме в отличие от вторичных эозинофилий наблюдается появление IL-5 продуцирующих клеточных популяций со снижением INFgamma позитивных лимфоцитов, а также преобладание Th2 клеток CD8+/CD3/CD56+ [13,19].

Поражение сердца существенно влияет на прогноз и является одной из основных причин летального исхода [17,60]. Описаны три стадии развития поражения сердца. Первая стадия является некротической, в это время наблюдается поражение эндокарда, инфильтрация миокарда эозинофилами и лимфоцитами, развитие некрозов, дегрануляция эозинофилов, микроабсцессы. В этой стадии при проведении эхокардиографии изменений не находят, диагноз может быть установлен при эндомикардиальной биопсии. Во вторую стадию происходит формирование тромбов на поврежденном эндокарде. Третья стадия обусловлена воздействием

белков эозинофилов на эндокард и характеризуется прогрессирующим фиброзом с вовлечением клапанов, укорочением хорд, формированием митральной и трикуспидальной недостаточности, развитием рестриктивной кардиомиопатии. Клиническими проявлениями этой стадии могут быть одышка, боль в области сердца, лево- и правожелудочковая недостаточность, шумы регургитации [60]. При проведении эхокардиографии обнаруживаются утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов, утолщение эндокарда, внутрисердечные тромбы, наблюдается нарушение диастолической функции желудочков [37].

Описана атриовентрикулярная блокада высокой степени, проявляющаяся синкопальными состояниями у больной с локальным истончением межжелудочковой перегородки, выявленным при проведении эхокардиографии [55].

Кожные проявления разнообразны: уртикарная сыпь, эритема, папулы, узелки [60]. Биопсия выявляет периваскулярные инфильтраты, содержащие эозинофилы, нейтрофилы, мононуклеары, признаки васкулита отсутствуют. Реже наблюдаются язвы слизистых носа, рта, глотки, пищевода, желудка [35]. При биопсии обнаруживаются неспецифические изменения в виде смешанных инфильтратов без эозинофилов, иногда микротромбы.

Неврологические проявления могут наблюдаться в виде симптомов поражения головного мозга вследствие церебральных тромбозов или энцефалопатии и признаков поражения периферической нервной системы в результате токсического влияния эозинофильных белков, освобождающихся при дегрануляции эозино-

филов. Тяжесть поражения периферической нервной системы варьирует от нетяжелых нейропатий до параличей с восстановлением функций на фоне лечения преднизолоном [21].

Больные с симптомами ринита при гиперэозинофильном синдроме могут иметь назальную эозинофилию, полипы при отсутствии аллергологического анамнеза, отрицательных кожных тестах, нормальном уровне IgE, отсутствии непереносимости аспирина.

Легочный синдром чаще проявляется непродуктивным кашлем при отсутствии рентгенологических изменений, лишь у 25% больных обнаруживаются легочные инфильтраты. Возможно развитие легочного фиброза, особенно у больных с эндокардиальным фиброзом [60].

Эозинофильный гастрит, эозинофильный энтероколит, хронический активный гепатит, эозинофильный холангит и синдром Бадда-Киари вследствие обструкции печеночных вен являются результатом эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта [60].

Диагноз гиперэозинофильного синдрома устанавливается при исключении других причин эозинофилии. Требуется проведение дифференциального диагноза с хроническим миелолейкозом. Обнаружение цитогенетических аномалий, увеличение содержания витамина B₁₂, щелочной фосфатазы лейкоцитов позволяют установить диагноз хронического миелолейкоза. У некоторых больных с клинической картиной гиперэозинофильного синдрома позднее развивается Т-клеточная лимфома [10].

Таким образом, выявление эозинофилии требует тщательного обследования больного и проведения дифференциально-диагностического поиска.

EOSINOPHIL-ASSOCIATED DISEASES AND DISORDERS

E.S. Eniseeva, G.M. Orlova, N.O. Saraeva, L.G. Smolkova
(Irkutsk State Medical University)

The review of the literature is devoted to diagnosis, differential diagnosis and treatment of the diseases associated with eosinophilia. The description of the basic allergic, infectious, rheumatic and other diseases, and also idiopathic disorders accompanying with increase in eosinophils in the blood and/or tissues.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии // Атмосфера. — 2002. — № 3. — С.15-18.
2. Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Тиранова С.А. и др. Клинико-биологические особенности смешанных миелоидных заболеваний // Тер. архив. — 2004. — № 12. — С.22-25.
3. Немченко И.С., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г. и др. Глиевек в терапии некоторых форм Ph- и BCR/ABL-негативных миелоидных заболеваний и миелоидно-пролиферативного варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома // Тер. архив. — 2004. — № 7. — С.87-90.
4. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Медицина, 2003. — Т.2. — С.190-193.
5. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева. — М.: Медицина, 2003. — Т.2. — С.196.
6. Хорошко Н.Д., Мокеева Р.А., Архипова Н.В. и др. Гиперэозинофильный вариант Ph-положительного хронического миелолейкоза // Тер. архив. — 1998. — № 7. — С.29-37.
7. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Тер. архив. — 2003. — № 3. — С.5-15.
8. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Рус. мед. журнал. — 2002. — Т. 10, № 23. — С.1047-1056.
9. Aglietta M., Sanavio P., Stacchini A. et al. Interleukin-3 *in vivo*: kinetic of response of target cells // Blood. — 1993. — Vol. 82. — P.2054.
10. Ayyub M., Anwar M., Luqman M., et al. A case of hypereosinophilic syndrome developing Hodgkin's disease after 4 years // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 123, № 5. — P.955-956.
11. Baroodly P.M., Hlilghes C.A., McDowe H.P. et al. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis // Arch. Otolaryngol. Head, Neck Surg. — 1995. — Vol. 121. — P.1396.
12. Bass D.A., Gonwa T.A., Szejda P. et al. Eosinopenia of acute infection: production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation // J. Clin. Invest. — 1980. — Vol. 65. — P.1265.
13. Berki T., David M., Bone B. et al. New diagnostic tool for differentiation of idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) and secondary eosinophilic states // Pathol. Oncol. Res. — 2001. — Vol. 7, № 4. — P.292-297.
14. Blom H.M., Godthelp T., Fokkens W.J., et al. Mast cells, eosinophils and IgE-positive cells in the nasal mucosa of patients with vasomotor rhinitis: an immunohistochemical study // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 1995. — Suppl. 1. — S.33.
15. Bousquet J., Chanet P., Lacoste J.Y., et al. Eosinophilic inflammation in asthma // N. Engl. J. Med. — 1990. — Vol. 323. — P.1033.
16. Butterfield J.H., Leiferman K.M. Eosinophil-associated diseases / In Smith H., Cook R.M., editors: The immunopharmacology of eosinophils. — London, Academic Press, 1993. — P.1265.
17. Chusid M.J., Dale D.C., West B.C., et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature // Medicine (Baltimore) — 1975. — P.54.
18. Collins P.D., Marleau S., Griffiths-Johnson D.A., et al. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine

- eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo // J. Exp. Med. — 1995. — Vol. 182. — P.1169.
19. Cogan E., Schandene L., Crusiaux A., et al. Clonal proliferation of type 2 helper T cells in a man with the hypereosinophilic syndrome // New. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P.535.
20. Eklund K.K., Anttila P., Leirisalo-Repo M. Eosinophilic fasciitis, myositis and arthritis as early manifestations of peripheral T-cell lymphoma // Scand. J. Rheumatol. — 2003. — Vol. 32, № 6. — P.376-377.
21. Endo C., Miyake S. A case of hypereosinophilic syndrome associated with paraplegia // No. To. Hattatsu. — 2003. — Vol. 35, № 5. — P.411-416.
22. Gibson P.G., Hargreave F.E., Girgis-Gabardo A., et al. Chronic cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid // Clin. Exp. Allergy. — 1995. — Vol. 25. — P.127.
23. Gill G.V., Baily J.W. Eosinophilia as a marker for chronic strongyloidiasis: use of a serum ELISA test to detect asymptomatic cases // Ann. Trop. Med. Parasitol. — 1989. — Vol. 83. — P.249.
24. Goodwin S.D., Glenny R.W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated pulmonary infiltrates with eosinophilia: review of the literature and Food and Drug Administration Adverse Drug Reaction reports // Arch. Intern. Med. — 1992. — Vol. 152. — P.1521.
25. Hawkins E.P., Berry P.L., Silva F.G. Acute tubulointerstitial nephritis in children: clinical, morphologic, and lectin studies: a report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group // Am. J. Kidney Dis. — 1989. — Vol. 14. — P.466.
26. Hertzman P.A., Clauw D.J., Kaufman L.D., et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset // Ann. Intern. Med. — 1995. — Vol. 122. — P.851.
27. Huppke P., Wilken B., Brockmann K., et al. Eosinophilic fasciitis leading to painless contractures // Eur. J. Pediatr. — 2002. — Vol. 161, № 10. — P.528-530.
28. Harley W.E., Blaser M.J. Disseminated coccidioidomycosis associated with extreme eosinophilia // Clin. Infect. Dis. — 1994. — Vol. 18. — P.627.
29. Hayakawa H., Sato A., Toyoshima M., et al. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia // Chest. — 1994. — Vol. 105. — P.1462.
30. Jacob S.E., Lodha R., Cohen J.J., et al. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report // Rheumatol. Int. — 2003. — Vol. 23, № 5. — P.262-264.
31. Kaufman L.D., Krupp L.B. Eosinophilia-myalgia syndrome, toxic-oil syndrome, and diffuse fasciitis with eosinophilia // Curr. Opin. Rheumatol. — 1995. — Vol. 7. — P.560.
32. Kendall K.R., Day J.D., Hruban R.H., et al. Intimate association of eosinophils to collagen bundles in eosinophilic myocarditis and ranitidine-induced hypersensitivity myocarditis // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1995. — Vol. 119. — P.1154.
33. Kobayashi S., Inokuma S., Setoguchi K., et al. Incidence of peripheral blood eosinophilia and the threshold eosinophile count for indicating hypereosinophilia-associated diseases // Allergy. — 2002. — Vol. 57, № 10. — P.950-956.
34. Levine J., Rennke H.G., Idelson B.A. Profound persistent eosinophilia in a patient with spontaneous renal atheroembolic disease // Am. J. Nephrol. — 1992. — Vol. 12. — P.377.
35. Leiferman K.M., Gleich G.J. Hypereosinophilic syndrome: case presentation and update // J. Allergy Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 113, № 1. — P.50-58.
36. Lie J.T., Dixit R.K. Nonsteroidal antiinflammatory drug induced hypersensitivity vasculitis clinically mimicking temporal arteritis // J. Rheumatol. — 1996. — Vol. 23. — P.183.
37. Lim K.G., Weller P.F. Eosinophilia and Eosinophil-Related Disorders In Middleton / Allergy: Principles and Practice, 5th ed. — Mosby-Year Book, 1998. — P.950-956.
38. Marinacci G., Brighi S., Ricchi E., et al. Adrenal insufficiency and acquired immunodeficiency syndrome // Int. Conf. AIDS. — 1993. — Vol. 9. — P.463.
39. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T., et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis) // Arthritis. Rheum. — 1990. — Vol. 33. — P.1094.
40. Mosconi S., Streit M., Bronimann M., Braathen L.R. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome) // Dermatology. — 2002. — Vol. 205, № 2. — P.204-206.
41. Mullarkey M.F. Eosinophilic nonallergic rhinitis // J. Allergy. Clin. Immunol. — 1988. — Vol. 82. — P.941.
42. Murata K., Yamada Y., Kamihara S., et al. Frequency of eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma // Cancer. — 1992. — Vol. 69. — P.966.
43. Naschitz J.E., Misselevich I., Rosner I., et al. Lymph-node-based malignant lymphoma and reactive lymphadenopathy in eosinophilic fasciitis // Am. J. Med. Sci. — 1999. — Vol. 318, № 5. — P.343-349.
44. Newman L.J., Platts-Mills T.A., Phillips C.D., et al. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asthma, and eosinophilia // JAMA. — 1994. — Vol. 271. — P.363.
45. Okabe S., Yahata N., Tauchi T., et al. Hypereosinophilic syndrome complicated by myelofibrosis // Rinsho. Ketsueki. — 1999. — Vol. 40, № 5. — P.420-422.
46. Posada de la Paz M., Philen R.M., Borda A.I. Toxic oil syndrome: the perspective after 20 years // Epidemiol. Rev. — 2001. — Vol. 23, № 2. — P.231-247.
47. Ronchi M.C., Piragino C., Rosi E., et al. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD // Thorax. — 1996. — Vol. 51. — P.1000.
48. Roufosse F., Cogan E., Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited // Annu. Rev. Med. — 2003. — Vol. 54. — P.169-184.
49. Ruffing K.A., Hoppes P., Blend D., et al. Eosinophils in urine revisited // Clin. Nephrol. — 1994. — Vol. 41. — P.163.
50. Rytomaa T. Organ distribution and histochemical properties of eosinophil granulocytes in the rat // Acta. Pathol. Microbiol. Scand. — 1960. — Vol. 50: suppl 40:1.
51. Schatz P.L., Mesologides D., Hyun J., et al. Captopril-induced hypersensitivity lung disease: an immune-complex-mediated phenomenon // Chest. — 1989. — Vol. 95. — P.685.
52. Schandene L., Ferster A., Mascart-Lemone F., et al. T helper type 2-like cells and therapeutic effects of interferon-gamma in combined immunodeficiency with hypereosinophilia (Omenn's syndrome) // Eur. J. Immunol. — 1993. — Vol. 23. — P.56.
53. Settipane G.A., Klein D.E. Non allergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts and IgE levels // NER Allergy. Proc. — 1985. — Vol. 6. — P.363.
54. Smith K.J., Jacobson E., Hamza S., Skelton H. Unexplained hypereosinophilia and the need for cytogenetic and molecular genetic analyses // Arch. Dermatol. — 2004. — Vol. 140, № 5. — P.584-548.
55. Subhash H.S., Asishkumar M., Jonathan M. Unusual cardiac manifestation of hypereosinophilic syndrome // Postgrad. Med. J. — 2002. — Vol. 78, № 922. — P.490-491.
56. Sutton J.M. Urinary eosinophils // Arch. Intern. Med. — 1986. — Vol. 146. — P.2243.
57. Vieira V.G., Prolla J.C. Clinical evaluation of eosinophils in the sputum // J. Clin. Pathol. — 1979. — Vol. 32. — P.1054.
58. Weller P.F. Eosinophilia in travelers // Med. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 76. — P.1413.
59. Weller P.F. Parasitic pneumonias // Respiratory infections: diagnosis and management / Ed. J.E. Pennington, ed. 3. — New York: Raven Press, 1994. — P.685.
60. Weller P.F., Bubley G.J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome // Blood. — 1994. — Vol. 83. — P.2759.