



ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

Михеева О. М., Кирова М. В., Ефремов Л. И., Быстровская Е. В., Лазебник Л. Б.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Кирова Марина Владимировна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

E-mail: kirmavl@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье проанализирован дифференциально-диагностический ряд «больших эозинофилий» крови и представлен сложный клинический случай выраженного эозинофильного эзофагогастроэнтерита с развитием транзиторного отека на фоне гипопроteinемии.

Ключевые слова: «большие эозинофилии»; эозинофильный эзофагогастроэнтерит; клинический случай.

SUMMARY

In this article the differential diagnostic line of blood hypereosinophilia is analyzed and the complicated clinical case of severe eosinophilic esophagogastroenteritis with recurrent oedema associated with protein loss is represented.

Keywords: hypereosinophilia; eosinophilic esophagogastroenteritis; clinical case.

«Большими эозинофилиями» называют состояния, когда количество эозинофилов крови превышает 20%. Умеренная эозинофилия диагностируется при наличии 10–15% эозинофилов в периферической крови, а если их количество составляет 15–20%, эозинофилия считается выраженной.

В абсолютных числах за норму принято 120–350 эозинофилов в 1 мкл ($120-350 \times 10^6/\text{л}$) периферической крови. Уровень от 500 до 1500 эозинофилов/мкл рассматривается как легкая эозинофилия, а свыше 1500 клеток/мкл — как гиперэозинофилия: умеренная (1500–5000 клеток/мкл) и выраженная (более 5000 клеток/мкл).

Эозинофилы являются гранулоцитами, образующимися в костном мозге из единой стволовой клетки. Эозинофилопоэз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют Т-лимфоциты путем секреции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, интерлейкина-3 (ИЛ-3) и ИЛ-5 [1].

Покинув костный мозг, где они созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови, а затем мигрируют

в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу, где остаются в течение 10–14 дней. Следует отметить, что *in vitro* в отсутствие цитокинов эозинофилы живут менее 48 часов.

На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 200–300 эозинофилов в костном мозге и 100–200 — в других тканях.

Секреторные гранулы эозинофилов содержат катионные белки, формирующие иммунный ответ на инфекционные агенты и обуславливающие повреждение тканей, степень которого зависит от эозинофильной инфильтрации и продолжительности эозинофилии.

Число гиперэозинофильных состояний ограничено. К ним относят аллергические заболевания, паразитарные инвазии, новообразования, в частности гемобластозы (острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкемия), реакцию на токсины (синдром токсического масла), синдром эозинофилии-миалгии (прием L-триптофана), идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС), синдром Черджа — Стросса.

В зарубежной литературе заболевания, ассоциируемые с гиперэозинофилией крови, именуют аббревиатурой CHINA (connective tissue diseases, helminthic infections, idiopathic hypereosinophilic syndrome, neoplasia, allergies).

В мире наиболее частой причиной больших эозинофилий являются паразитарные заболевания, а в развитых странах на первое место в этиологии гиперэозинофильных состояний выходит аллергия.

Поливалентная пищевая аллергия с эозинофильным поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), по данным литературы, более чем в 50% случаев сочетается с периферической гиперэозинофилией (более 1000 эозинофилов/мкл).

Впервые эозинофильный гастроэнтерит был описан Kaijser в 1937 году. Поскольку диагностика затруднена, точная распространенность заболевания неизвестна, однако в медицинской литературе описано более 280 случаев эозинофильного гастроэнтерита.

В частности, Kim и соавт. описали 31 случай эозинофильного гастроэнтерита в Корее в период с января 1970 по июль 2003 года [2]. Chen и соавт. опубликовали наблюдения 15 пациентов с данной патологией, включая 2 детей, лечившихся в одном из госпиталей Китая в период с 1985 по 2003 год [3]. Venkataraman и соавт. описывают 7 случаев заболевания в Индии за более чем десятилетний период [4].

ЖКТ на протяжении всей жизни человека взаимодействует приблизительно с тонной различных белков. В большинстве случаев иммунная реакция к белкам пищи не развивается благодаря уникальной способности иммунной системы формировать пищевую толерантность. При нарушении этих механизмов развивается клиническая картина пищевой аллергии с формированием иммунновоспалительного процесса преимущественно с эозинофильной инфильтрацией тканей ЖКТ. К эозинофильным поражениям ЖКТ относятся эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит, эозинофильный энтерит, эозинофильный колит, эозинофильный проктит.

Морфологический диагноз эозинофильного поражения ЖКТ правомочен, если в биоптате эозинофильные лейкоциты составляют не менее 25–50% клеточного инфильтрата или 20–25 эозинофилов в поле зрения. При лабораторных исследованиях определяется более 1000 эозинофилов в микролитре, повышение СОЭ и умеренная стеаторея выявляются у 30% больных. Часто наблюдается снижение альбумина, особенно у больных с поражением слизистой оболочки ЖКТ. Эндоскопически могут выявляться утолщенные складки, гиперемия, изъязвления, зернистость слизистой оболочки ЖКТ. Гастроэзофагеальный рефлюкс может послужить причиной возникновения тканевой эозинофилии в дистальном отделе пищевода.

Клинические симптомы заболевания зависят от локализации эозинофильных инфильтратов и глубины вовлечения стенки ЖКТ. Выделяют

слизистую, мышечную и серозную формы заболевания.

Слизистая форма является наиболее распространенной и обычно проявляется болями в животе, тошнотой, рвотой и диареей. Симптоматика при этой форме эозинофильной патологии во многом зависит от уровня поражения ЖКТ. Дисфагия и боли за грудиной являются наиболее характерными жалобами при эозинофильном эзофагите; болями в эпигастрии и рвотой обычно проявляется эозинофильная гастропатия. Эозинофильная энтеропатия характеризуется диареей, иногда с клинической картиной выраженного синдрома мальабсорбции с развитием гипопротемии и отеочного синдрома. Поражение толстой кишки характеризуется наличием дизентериеподобного синдрома с большим количеством слизи и примесью крови в стуле.

При мышечной форме эозинофильной гастроэнтеропатии наиболее часто патологический процесс локализуется в антральном отделе желудка, вызывая выраженное утолщение его стенки, проявляющееся клинической картиной обструктивного синдрома. Эндоскопически могут выявляться утолщенные складки, гиперемия, изъязвления, зернистость слизистой оболочки.

Серозная форма эозинофильной гастроэнтеропатии характеризуется тяжелым течением, но встречается крайне редко. Клинически она проявляется эозинофильным асцитом с признаками разлитого перитонита и выраженным метеоризмом.

Однако чаще всего выявляются смешанные формы заболевания.

Целью данной статьи является описание сложного в дифференциально-диагностическом плане клинического случая эозинофильного эзофагогастроэнтерита, приведшего к гипопротемии и транзиторному отеочному синдрому.

Больная А., 35 лет (и / б № 6772), поступила в ЦНИИГ 14.09.2009. При поступлении предъявляла жалобы на зуд в полости рта и пищеводе, изжогу, боль в области эпигастрия, гиперсаливацию, тошноту, реже рвоту, приносящую облегчение, периодически возникающие зудящие уртикарные высыпания — после употребления в пищу ряда продуктов (овсяная каша, хлебобулочные изделия, недостаточно прожаренная говядина, некоторые сорта белой рыбы, сырой белок куриного яйца, ананасы, фундук, мед, оливковое и подсолнечное масло, приправы, пиво, красное вино); на отеки стоп, голеностопных суставов и голеней, возникающие в положении сидя в рабочее время и нарастающие в течение недели (в выходные дни, во время отпуска отеков нет, за исключением ситуаций, когда больная длительно сидит); на периодическую заложенность носа и кашель при контакте с домашней пылью,



пером подушки, шерстью животных, приеме поливитаминов.

Из анамнеза известно, что больная с раннего детства наблюдалась аллергологом по поводу полиноза, проявлявшегося аллергическим риноконъюнктивитом ежегодно в период с мая по сентябрь. Проводилось лечение антигистаминными препаратами с положительным эффектом. В четырехлетнем возрасте перенесла аденоидэктомию, через 3 года — хирургическое удаление полипозных разрастаний полости носа. В возрасте 8, 12 и 32 лет производились пункции верхнечелюстных придаточных пазух носа по поводу гайморита.

Во время первой беременности в 23 года (1997 год) впервые появились приступы кашля, свистящего дыхания при контакте с пылью растений, домашней пылью, шерстью животных. Аллергологом диагностирована бронхиальная астма, атопическая форма. Больная постоянно получает симбикорт ингаляционно раз в день с хорошим эффектом.

Тогда же, в 1997 году, впервые была выявлена умеренная анемия (гемоглобин 110 г/л). В апреле 2006 года находилась на стационарном лечении в ЦНИИГ по поводу анемии средней степени тяжести. При обследовании установлен диагноз целиакия, бессимптомная форма, комбинированный геморрой. АТ к глиадину IgG — 252 МЕ/мл. На фоне проведенного лечения уровень гемоглобина увеличился с 90 до 103 г/л, общая слабость уменьшилась. Рекомендованную аглютеновую диету не соблюдала. С 2007 года отмечала улучшение самочувствия, регулярно курсами принимала препараты железа, уровень гемоглобина не контролировала.

В течение последних шести лет периодически возникали отеки нижних конечностей. Нарастание отеков отмечалось в последние 2 года, что больная связывает с выходом на работу, где в течение 8-часового рабочего дня приходится сидеть. Весной 2009 года в биохимическом анализе крови впервые выявлено снижение белка до 51 г/л. При детальном расспросе больная отмечает, что практически не употребляет в пищу белковые продукты. В августе 2009 года была консультирована сосудистым хирургом для исключения варикозного расширения вен нижних конечностей. При проведении УЗДГ вен нижних конечностей патологии выявлено не было.

Со слов больной, около 13 лет выявляется эозинофилия с максимальным повышением до 60% от общего числа лейкоцитов. В период двух беременностей уровень эозинофилов был в пределах нормы. Во время предыдущей госпитализации в ЦНИИГ при поступлении эозинофилы 5%, при выписке — 10% (количество лейкоцитов в пределах референтных значений).

Отец и младшая из двух дочерей также страдают полинозом. Два брата практически здоровы.

При поступлении общее состояние больной удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Правильного телосложения, пониженного

питания (рост 158 см, масса тела 48 кг, ИМТ 19,2). При осмотре отмечалась пастозность голеней; физикальные данные со стороны органов и систем были в пределах нормы.

При обследовании в общеклиническом анализе крови отмечалась эозинофилия до 40% при нормальном уровне лейкоцитов $8,2 \times 10^9/\text{л}$, наблюдался сдвиг лейкоцитарной формулы влево: палочкоядерные — 16% (из них 10% эозинофилы), сегментоядерные — 21%. В коагулограмме выявлялся повышенный уровень фибриногена — 4,95 г/л, АЧТВ — 37,8 сек. В биохимическом анализе крови определялась гипопропротеинемия: общий белок — 50,4 г/л, альбумин — 33,6 г/л.

В общем анализе мочи патологических изменений не выявлено, в анализе кала реакция на скрытую кровь — отрицательная. При трехкратном анализе кала яйца глист не обнаружены. Данных за наличие вирусных гепатитов не получено, АТ к ВИЧ не выявлены, реакция Вассермана отрицательная. АТ к глиадину IgA — 12 МЕ/мл, АТ к ТТГ IgA — 0.

ЭКГ: синусовая аритмия. Эхо-КГ: пролапс митрального клапана с регургитацией 1-й степени.

При УЗИ органов брюшной полости определялось увеличение печени (КВР — 166 мм), билиарный сладж, диффузные изменения поджелудочной железы, киста правой почки.

При ЭГДС в нижней трети пищевода визуализировались приподнятые участки гиперплазии слизистой оболочки белесоватого вида размерами до 0,5–0,8 см, местами сливающиеся между собой (рис. 1 см. на цветной вклейке). В антральном отделе желудка слизистая была отечной, с утолщенными и гиперемизированными складками, полностью не расправляющимися при инсuffляции воздухом (рис. 2–3 см. на цветной вклейке). Слизистая оболочка 12-перстной кишки визуально была не изменена.

По результатам гистологического исследования выявлялся хронический умеренно выраженный эозинофильный эзофагит (рис. 4 см. на цветной вклейке), выраженный хронический эозинофильный гастрит с острыми и зажившими эрозиями (рис. 5 см. на цветной вклейке, рис. 6); архитектура слизистой оболочки тонкой кишки была не изменена, собственная пластинка умеренно инфильтрирована эозинофилами.

При рентгенологическом исследовании верхних отделов ЖКТ отмечались однократный гастроэзофагеальный рефлюкс, наличие небольшой нефиксированной аксиальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, а также несколько утолщенных складок слизистой оболочки антрального отдела желудка (рис. 7).

Больная была консультирована в отделении хронических заболеваний кишечника, где, учитывая отсутствие морфологических признаков поражения тонкой кишки и отрицательные серологические тесты на целиакию, данный диагноз был опровергнут.

При проведении колоноскопии органической патологии со стороны толстой кишки выявлено

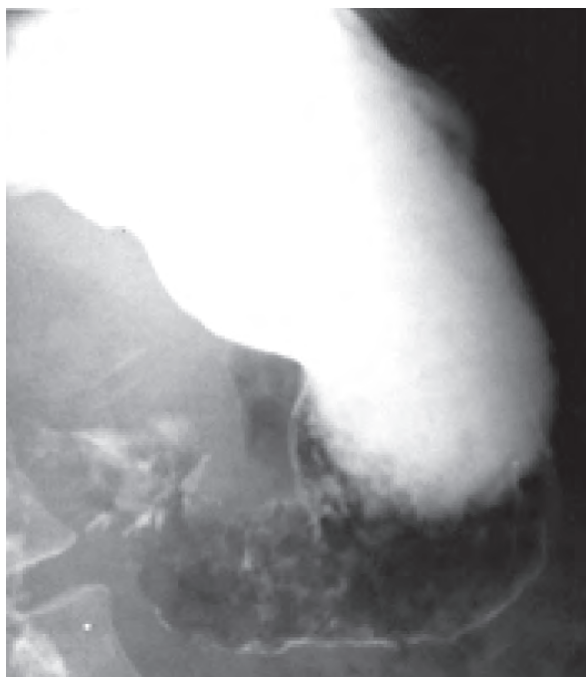


Рис. 6. Утолщенные складки слизистой оболочки антрального отдела желудка

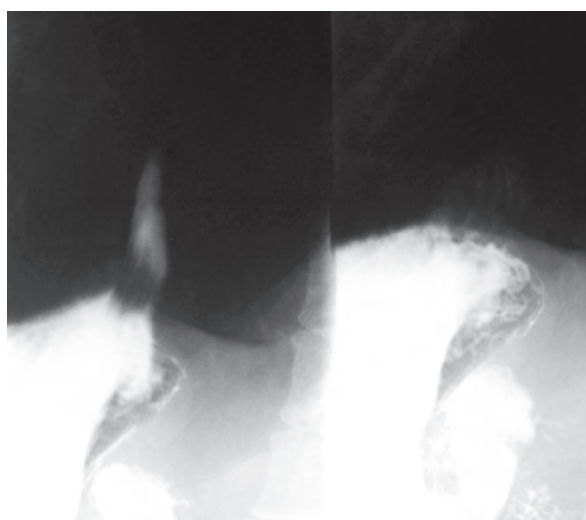


Рис. 7. Гастроэзофагеальный рефлюкс; утолщенные складки слизистой оболочки терминального отдела пищевода

не было, при ректороманоскопии диагностирован комбинированный геморрой вне обострения. При морфологическом исследовании слизистая толстой кишки обычного строения, при окраске конго красным амилоид не выявлен.

Учитывая выявленную у больной высокую эозинофилию крови, сопровождавшуюся эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, желудка и тонкой кишки, в первую очередь необходимо было исключить лимфопролиферативный процесс. С этой целью больная была консультирована гематологом, определялись онкомаркеры крови, проводилось исследование костного мозга — сначала в ЦНИИГ, а затем в Гематологическом научном центре РАМН. Анализы крови на РЭА, СА 15–3, СА 19–9, СА 125 — в пределах референтных

значений. При исследовании костный мозг клеточный, тип кроветворения нормобластический, созревание эритроцитов не нарушено, мегакариоцитарный росток сохранен, с отшнуровкой тромбоцитов, в миелограмме определялась субтотальная эозинофильная метаплазия костного мозга без выраженного омоложения миелоидного ростка (эозинофилы 57%, в том числе эозинофильные миелоциты). В лаборатории генной инженерии РАМН при качественном определении экспрессия генов FIP1L1-PDGFR α и ETV6-PDGFR β не была обнаружена. Таким образом, данных за онкопатологию получено не было.

Несмотря на полученные нами отрицательные результаты анализов крови на антигены к описторхам, эхинококку, токсокарам, трихинеллам, а также отрицательные результаты анализов кала на яйца глист (трижды), было решено провести дополнительные исследования в специализированной клинко-диагностической лаборатории по паразитарным болезням Клинического центра ММА имени И. М. Сеченова. При исследовании анализа кала яйца и личинки гельминтов, простейшие не обнаружены. В клинике паразитарных и тропических болезней ММА имени И. М. Сеченова паразитарная патология исключена.

Учитывая наличие отягощенного аллергологического анамнеза, в отделении аллергии и иммунодефицитов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии ММА имени И. М. Сеченова больной проводилось исследование функции внешнего дыхания, иммунного статуса и аллергодиагностика. При исследовании функции легких на фоне базисной терапии симбикортом (80 мкг будесонида и 4,5 мкг формотерола) отмечалось умеренное снижение проходимости по мелким бронхам. Аллергологическое обследование выявило повышение уровней IgE до 341 МЕ/мл (норма до 130). Данные изменения были обусловлены повышением аллергенспецифических иммуноглобулинов к шерсти животных и клещам домашней пыли (1+), пыльце растений, злаковым и сорным травам (2+), эпителию кошки, белку куриного яйца, пшеничной муке (3+), полыни (4+). Диагностирована поливалентная пищевая аллергия, которая с учетом клинических проявлений могла способствовать развитию эозинофильной инфильтрации ЖКТ. При исследовании иммунного статуса выявлено снижение IgG за счет субкласса IgG $_4$. Данные изменения сопровождались низкими значениями белка и снижением гамма-фракций в сыворотке крови.

После проведенного обследования больная была консультирована главным аллергологом-иммунологом ДЗ Москвы с диагнозом: Бронхиальная астма, атопическая форма, легкого течения, полный контроль. Аллергический ринит. Аллергический



конъюнктивит. Рецидивирующая крапивница. Синдром оральной аллергии. Аллергический эзофагит. Поливалентная пищевая аллергия: к пшеничной муке, белку куриного яйца, меду, фундуку, ананасу, сырому мясу, белой рыбе, дыни, пиву, красному вину, специям и фитопрепаратам. Аллергия к пыльце растений (деревья, злаковые и сорные травы), эпидермальным и бытовым аллергенам. Аллергия на пенициллин, аспирин.

Однако, несмотря на выявленные аллергены, было отмечено, что объяснить наличием аллергии столь высокие цифры эозинофилии крови затруднительно и необходимо дополнительно исключить заболевания соединительной ткани. Больная была консультирована в Институте ревматологии РАМН, где на основании характерной эволюции заболевания — начало с аллергического ринита, осложнявшегося полипозными разрастаниями слизистой оболочки носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы, далее повышение содержания эозинофилов в периферической крови и выраженная их миграция в ткани, инфильтрация ЖКТ — изначально возникло предположение о наличии у больной синдрома Черджа — Стросса (СЧС). Однако легкое течение бронхиальной астмы, отсутствие фазы системных проявлений васкулитов (лихорадки, артритов, миалгии), отсутствие легочных инфильтратов по данным КТ органов грудной клетки, отсутствие поражения сердца и неврологических изменений, а также отрицательные результаты анализа крови на антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) делали данный диагноз сомнительным. Тем не менее больной было рекомендовано динамическое наблюдение в Институте ревматологии РАМН.

Таким образом, после проведенного обследования и исключения паразитарной, онкологической, гематологической патологии и заболеваний соединительной ткани, на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также консультаций специалистов был сформулирован заключительный клинический диагноз:

Основное заболевание. Поливалентная пищевая аллергия: к пшеничной муке, белку куриного яйца, меду, фундуку, ананасу, сырому мясу, белой рыбе, дыни, пиву, красному вину, специям. Аллергический риноконъюнктивит. Рецидивирующая крапивница. Синдром оральной аллергии. Аллергия к пыльце растений, эпидермальным и бытовым аллергенам. Аллергия на пенициллин, аспирин, фитопрепараты.

Осложнение основного заболевания. Хронический эозинофильный эзофагогастронтерит. Бронхиальная астма, атопическая форма, легкого течения, полный контроль.

Сопутствующие заболевания. Нефиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Билиарный сладж. Комбинированный геморрой вне обострения. Киста правой почки.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Большие эозинофилии крови встречаются крайне редко. Их диагностика зачастую представляет определенные трудности, и генез заболевания не всегда оказывается ясен.

Наиболее частой причиной эозинофилии являются **аллергические заболевания**.

Содержание эозинофилов в крови у больных бронхиальной астмой варьирует и редко превышает 500 – 1000 клеток/мкл. Сравнение различных форм бронхиальной астмы показывает, что количество эозинофилов при атопической форме выше, чем при неатопической, и еще выше у больных с аспириновой бронхиальной астмой. У больных без симптомов, особенно получающих базисное лечение глюкокортикостероидами (ГКС), количество эозинофилов часто нормальное.

Аллергический ринит нередко рассматривают как состояние, которое предшествует развитию бронхиальной астмы. При аллергическом рините часто отмечается повышение количества эозинофилов как в периферической крови, так и в секрете, полученном из носа.

Причиной эозинофилии может быть также пищевая аллергия.

Паразитарная эозинофилия среди больших эозинофилий составляет 17 – 25%. Она характерна для острой или личиночной стадии практически всех гельминтозов, но наиболее часто встречается при токсокарозе, стронгилоидозе, аскаридозе, трихинеллезе, описторхозе и шистосомозе [5].

Личинки или зрелые формы паразита, соприкасаясь с тканями больного, выделяют хемотаксические вещества, увеличивающие продукцию эозинофилов в костном мозге. Далее эозинофилы поступают в кровоток, контактируют с личинками паразитов и выделяют уничтожающие их активные вещества (катионный белок, лизосомальные ферменты, пероксидаза). При этом эозинофилия сопровождается высоким лейкоцитозом вплоть до лейкомоидной реакции, а уровень эозинофилов может повышаться до 70 – 80%. Столь высокие цифры сохраняются от нескольких недель до 2 – 3 месяцев, затем уровень эозинофилов постепенно снижается (до 15 – 17%) и приходит к норме через 6 – 18 месяцев. Помимо высокого лейкоцитоза и эозинофилии, при паразитарных инвазиях обнаруживается 15 – 20-кратное повышение концентрации IgE.

Большие **опухолевые эозинофилии** не превышают 0,54% всех случаев больших эозинофилий. Этот симптом может быть проявлением распадающейся опухоли с множественными метастазами или ранним признаком бессимптомно протекающей опухоли.

Большие эозинофилии описаны при раке легкого, печени, щитовидной железы, желудка, почки, могут присутствовать на ранних стадиях наиболее агрессивно протекающего острого Т-клеточного

лимфолейкоза, поскольку Т-лимфоциты способны продуцировать фактор, стимулирующий продукцию эозинофилов. Неблагоприятным прогностическим симптомом считается большая эозинофилия, иногда встречающаяся в начальной стадии хронического миелолейкоза. При опухолевых больших эозинофилиях в отличие от паразитарных концентрация IgE обычно не увеличена.

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

Летучие эозинофильные инфильтраты (простая эозинофильная пневмония), впервые описанные Леффлером в 1932 году, имеют размеры от нескольких миллиметров до 6–8 см, характеризуются минимальными проявлениями бронхолегочного синдрома, повышением уровня IgE, сочетанием с эозинофилией крови.

Наиболее частыми причинами простой эозинофильной пневмонии являются *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*. В мокроте обнаруживают повышенное содержание эозинофилов и продуктов их деградации — кристаллов Шарко — Лейдена, в периферической крови характерен лейкоцитоз, большая эозинофилия. Рентгенологически определяются гомогенные тени, чаще без четких контуров, которые могут исчезать в одном участке легких и появляться в другом, но длительность их выявления не превышает месяца. Для заболевания характерно быстрое спонтанное разрешение.

Острая эозинофильная пневмония — антипод простой эозинофильной пневмонии — протекает с симптомами острой дыхательной недостаточности, интенсивными инфильтратами в легких, однако количество эозинофилов в периферической крови не отличается от физиологической нормы, что особенно контрастирует с высоким их содержанием в бронхоальвеолярной жидкости (от 12 до 44%).

Персистирующая эозинофильная пневмония протекает с кашлем, одышкой, лихорадкой, потерей веса, анемией, гепатомегалией и диффузным увеличением лимфатических узлов. Для заболевания характерны высокая эозинофилия периферической крови, увеличение количества лейкоцитов, небольшой подъем уровня IgE. На рентгенограммах выявляются одно- и двусторонние тени, располагающиеся в верхушках легких и по периферии. При биопсии легких выявляется эозинофилия. Лечение ГКС дает хорошие результаты, хотя после их отмены инфильтраты снова могут появляться.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез является одной из частых причин эозинофильной пневмонии у больных бронхиальной астмой. Для уточнения диагноза необходима постановка кожного prick-теста с *Aspergillus fumigatus*. Эозинофилия крови обычно превышает 1000 клеток/мкл, а при появлении легочных инфильтратов

уровень эозинофилов становится больше 2000 клеток/мкл. Уровень общего IgE и специфических IgE к *A. fumigatus* бывает очень высоким. Лечение проводят ГКС и другими антиастматическими препаратами.

Тропическая легочная эозинофилия вызывается микрофиляриями, которых обычно в крови не находят. Наблюдается персистирующая эозинофилия, которая может достигать 50000 клеток/мкл, с одновременным подъемом уровня IgE и высоким титром антифилярийных антител.

Причиной больших эозинофилий крови могут быть также некоторые **заболевания соединительной ткани**.

Синдром Черджа — Стросса описан в 1951 году и включает тяжелую бронхиальную астму с гиперэозинофилией, эозинофильными инфильтратами, некротизирующими эозинофильными васкулитами и гранулемами в различных органах [6]. Распространенность синдрома составляет в США 1–3 зарегистрированных случая заболевания на 100000 взрослого населения в год [7]. Женщины болеют в три раза чаще, чем мужчины; признаки системного васкулита чаще приходится на четвертую или пятую декаду жизни.

Классификационные критерии клинических манифестаций СЧС включают шесть основных проявлений: 1) бронхиальная астма; 2) эозинофилия > 10%; 3) моно- или полинейропатия; 4) летучие легочные инфильтраты; 5) синуситы; 6) экстравазкулярная тканевая эозинофилия (American College of Rheumatology, 1990) [8; 9]. Если у больного выявляются четыре из указанных шести признаков, то диагностическая чувствительность превышает 85%, специфичность — 99,7%.

Lanham и соавт. описали три фазы клинического течения СЧС [10]. Болезнь начинается с проявлений аллергического ринита, осложняющегося полипозными разрастаниями слизистой оболочки носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы. Вторая фаза характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграцией в ткани с формированием хронической эозинофильной инфильтрации легких и ЖКТ. Третья фаза характеризуется 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 СЧС.

Бронхиальная астма при СЧС характеризуется тяжелым течением, что вынуждает врачей в ранние сроки назначать системные кортикостероидные



препараты. У двух третей больных отмечается появление транзиторных легочных инфильтратов разнообразной локализации.

Осложнениями заболевания могут быть поражение сердца (образование эозинофильных гранул в миокарде, нарушение сократительной функции, развитие застойной сердечной недостаточности); поражение нервной системы (периферическая нейропатия вследствие инфильтрации эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комплемента, иммунными комплексами); поражение желудочно-кишечного тракта (васкулит и эозинофильная инфильтрация могут привести к ишемии и перфорации стенки желудка или кишечника); полиартралгии и артриты.

Эозинофилия периферической крови при СЧС превышает $1,5 \times 10^9/\text{л}$ (в относительных величинах $> 10\%$), границы процентного содержания эозинофилов колеблются от 11 до 77%. Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов придается обнаружению ANCA, повышенное содержание которых выявляется у 67% больных.

Из других лабораторных тестов важно исследование СОЭ, которая у этой категории больных обычно увеличивается, что в сочетании с гиперэозинофилией и повышенным содержанием IgE имеет диагностическое значение. Редко выявляется анемия, могут определяться иммунные комплексы и ревматоидный фактор.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) — редкое состояние неизвестной этиологии, впервые описанное в 1968 году Hardy и Anderson [11]. В 1975 году Chusid и соавт. выделили три характерных для этого синдрома признака: 1) сохраняющаяся не менее 6 месяцев гиперэозинофилия периферической крови (более 1500 клеток/мкл или свыше 37% общего количества всех лейкоцитов); 2) отсутствие других причин эозинофилии; 3) изменения органов или их функций, связанные с эозинофилией [12].

ИГЭС является диагнозом исключения, когда отвергнуты другие возможные причины гиперэозинофилии. Болеют ИГЭС преимущественно мужчины старше 30 лет. В редких случаях эозинофилия может достигать 50000 клеток/мкл.

В патологический процесс могут быть вовлечены любые органы и системы, но наиболее часто встречаются поражения сердца (эндокардитический фиброэластоз), центральной нервной системы (энцефалопатия, периферическая невропатия, транзиторные ишемические атаки), кожи (сыпь), респираторного тракта (эозинофильные инфильтраты в легких), печени (гепатит). Клиническая картина синдрома проявляется такими неспецифическими симптомами, как общее недомогание, кашель (как правило, непродуктивный), мышечные боли, ангионевротический отек, крапивница, повышение температуры тела, нарушение зрения.

При отсутствии лечения возможно развитие сердечной недостаточности и тромбоэмболических осложнений.

Количество лейкоцитов в некоторых случаях повышается до 90000 и более, что всегда побуждает исключать лейкоз. Высокое содержание клеток белой крови приходится на зрелые формы эозинофилов, однако у части больных появляются и клетки — предшественницы эозинофилов. При исследовании костного мозга выявляется его обогащение как зрелыми формами эозинофилов, так и их предшественниками. Хромосомных и цитогенетических изменений при идиопатическом гиперэозинофильном синдроме не описано.

Эозинофилия при воздействии токсинов выделяется отдельно в течение последних 20 лет, после того как в мире произошли две большие эпидемии.

В 1981 году в Испании была зарегистрирована вспышка так называемого синдрома токсического масла, причиной которого явилось употребление в пищу предназначенного для промышленных целей рапсового масла, маркированного как оливковое. Заболело около 20 тыс. человек, смертность составила более 1,5%. На ранней стадии заболевание проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20000 клеток/мкл; на более поздней стадии — отеками конечностей, склеродермоподобными изменениями кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами.

Синдром эозинофилии-миалгии описан впервые в 1989 году у больных, длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства. У больных наряду с генерализованной миалгией и эозинофилией более 1000 клеток/мкл отмечалось поражение легких, проявлявшееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании обнаруживали двусторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение ГКС приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации уровня эозинофилов.

Большие **лекарственные эозинофилии** встречаются нечасто, однако умеренные эозинофилии бывают при приеме многих препаратов. Наиболее часто лекарственную аллергию вызывают антибиотики, противомикробные средства, цитостатики, нестероидные противовоспалительные и психотропные препараты.

Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: интерстициальным нефритом, лихорадкой, кожной сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, артритом. Через 7–10 дней после прекращения приема препарата число эозинофилов нормализуется.

Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует сложность дифференциальной

диагностики больших эозинофилий крови. Наибольшие сомнения возникали по поводу наличия или отсутствия у больной СЧС, так как из классификационных критериев American College of Rheumatology у нашей больной выявлялось четыре признака из шести (бронхиальная астма, эозинофилия > 10%, синуситы в анамнезе заболевания, экстравазкулярная тканевая эозинофилия). Кроме того, принадлежность к женскому полу свидетельствовала в пользу данного заболевания, так как женщины болеют в три раза чаще, чем мужчины, а молодой возраст больной (35 лет) объяснял отсутствие признаков системного васкулита, которые обычно приходятся на четвертую-пятую декаду жизни. Однако для бронхиальной астмы при СЧС характерны изначально тяжелое течение, рефрактерность к обычным дозам препаратов, что вынуждает врачей в ранние сроки назначать системные ГКС. Отсутствие легочных инфильтратов, неврологических нарушений и поражений сердца, а также отрицательные результаты анализа крови на ANCA и нормальная СОЭ свидетельствовали против данного диагноза.

После проведенных исследований наиболее вероятной причиной заболевания представлялась поливалентная пищевая аллергия, основным осложнением которой явилось эозинофильное поражение ЖКТ, которое, по данным литературы, более чем в 50% случаев сочетается с периферической гиперэозинофилией (более 1000 эозинофилов в мкл).

В нашем наблюдении у больной имелся ряд жалоб, характерных для серозной формы заболевания с поражением пищевода и желудка: зуд в пищеводе, изжога, боль в области эпигастрия, гиперсаливация, тошнота и рвота после употребления в пищу ряда продуктов питания. Транзиторно возникающие отеки нижних конечностей были ассоциированы с гипопротеинемией: их причиной является эозинофильное поражение слизистой оболочки тонкой кишки, приводящее к нарушенному всасыванию, кроме того, у больной имелась алиментарная белковая недостаточность. Полученные при ЭГДС и подтвержденные при рентгенологическом исследовании данные о гиперплазии складок антрального отдела желудка больше соответствуют мышечной форме заболевания.

По данным литературы, традиционная антисекреторная терапия часто бывает неэффективной при эозинофильных поражениях ЖКТ, а индивидуально подобранная диета позволяет достигнуть и поддерживать состояние ремиссии. Группой препаратов, эффективных при пищевой аллергии, являются H_1 -блокаторы, обладающие способностью стабилизировать мембраны тучных клеток,

например кетотифен. При длительности курса от 3 недель до 4–6 месяцев часто отмечается существенная положительная динамика на фоне приема кетотифена как при кожных формах аллергии, так и при ряде эозинофильных поражений ЖКТ (эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный колит, некоторые формы эозинофильного проктита) [13]. При лечении эозинофильного эзофагита кетотифен недостаточно эффективен. При неэффективности диетотерапии отмечена существенная положительная динамика эозинофильного эзофагита на фоне приема топического ГКС — флутиказона пропionato, который обычно используется при лечении бронхиальной астмы. На фоне его приема в течение 8 недель отмечается достижение как клинической (к концу первой недели приема), так и морфологической ремиссии (существенно уменьшается степень эозинофильной инфильтрации) [14]. Топические ГКС с успехом применяются и при других эозинофильных поражениях ЖКТ.

В ряде случаев при тяжелых и рефрактерных формах пищевой аллергии возникает необходимость назначения системных ГКС и даже иммуносупрессантов (азатиоприн) по жизненным показаниям.

При выписке больная получила рекомендации по соблюдению строгой гипоаллергенной диеты с исключением всех мучных продуктов, ананаса, меда, орехов, семечек, растительного подсолнечного и оливкового масла, овсяных хлопьев, белой рыбы, говядины, пива, красного вина, специй, фитопрепаратов. Рекомендовалось исключить контакт с животными, разъяснялась необходимость проведения гипоаллергенных мероприятий по снижению уровня клещей домашней пыли в помещении (подушку и одеяло стирать раз в 3 месяца). Был назначен длительный постоянный прием антигистаминных препаратов и симбикорта, ведение дневника самоконтроля и пикфлоуметрии.

В настоящее время больная продолжает наблюдаться аллергологом-иммунологом в отделении аллергии и иммунодефицитов на кафедре клинической иммунологии и аллергологии ММА имени И. М. Сеченова.

Прогноз заболевания затруднителен. По данным литературы, смертность от эозинофильного гастроэнтерита может быть обусловлена развитием тяжелого синдрома нарушенного всасывания или перитонита при серозной форме заболевания, что, к счастью, встречается крайне редко.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tefferi A., Patnaik M., Pardanani A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic // *Br. J. Haematol.* — 2006. — Vol. 133, № 5. — P. 468–492.
2. Kim N. I., Jo Y. J., Song M. H. et al. Clinical features of eosinophilic gastroenteritis [in Korean] // *Korean J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 44, № 4. — P. 217–223.
3. Chen M. J., Chu C. H., Lin S. C. et al. Eosinophilic gastroenteritis: clinical experience with 15 patients // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 9, № 12. — P. 2813–2816.
4. Venkataraman S., Ramakrishna B. S., Mathan M. et al. Eosinophilic gastroenteritis — an Indian experience // *Indian J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 17, № 4. — P. 148–149.
5. Еришов В. И., Соколова И. Я., Бочкарникова О. В. Большая эозинофилия и токсокароз. Актуальные вопросы медицины (сборник научных трудов) // Под ред. академика РАМН, проф. Л. И. Ольбинской. — М., 2003. — С. 264–276.
6. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa // *Am. J. Pathol.* — 1951. — Vol. 27, № 2. — P. 277–301.
7. Eustace J. A., Nadasdy T., Choi M. Disease of the month. The Churg Strauss Syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10, № 9. — P. 2048–2055.
8. 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, № 8. — P. 1094–1100.
9. Чучалин А. Г. Первичные системные и легочные васкулиты // *РМЖ.* — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 912–919.
10. Lanham J. G., Elkon K. B., Pusey C. D. et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome // *Medicine (Baltimore).* — 1984. — Vol. 63, № 2. — P. 65–81.
11. Hardy W. R., Anderson R. E. The hypereosinophilic syndromes // *Ann. Intern. Med.* — Jun 1968. — 68, № 6. — P. 1220–1229.
12. 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. — Vol. 54, № 1. — P. 1–27.
13. Suzuki J., Kawasaki Y., Nozawa R. et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 193–197.
14. Teitelbaum J., Fox V., Twarog F. et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1216–1225.