

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Национальная академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
А.Е. Богомолов, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Гиперэозинофильный синдром: do cux por terra incognita?

В практической деятельности врачей различных специальностей часто встречаются патологические состояния, объединенные в понятие «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС). В его основе лежит факт так называемой большой эозинофилии периферической крови, при которой количество эозинофилов в ней поднимается до $\geq 15\%$ ($1,5 \times 10^9/\text{л}$) в течение более 6 мес, что чаще всего связывается с моноклональной пролиферацией Т-хелперов 2-го типа, секретирующих интерлейкины (ИЛ) 4 и 5. Всемирная организация здравоохранения относит ГЭС к миелопролиферативным заболеваниям, признавая, что не во всех случаях он возникает на уровне стволовой клетки. Гетерогенность клинических проявлений ГЭС, многообразие изменений данных лабораторных методов исследования, различия в ответе на проводимое лечение, появление новых препаратов, способных приводить к адекватному результату терапии пациентов, обуславливают постоянные публикации в мировой специализированной литературе в отношении изменения подходов в диагностике и лечении целой группы заболеваний, объединенных под термином «ГЭС».



Распространенность ГЭС на сегодняшний день не известна. Имеются данные лишь о том, что заболеваемость мужчин превышает заболеваемость женщин в соотношении 4-9:1. Как правило, при этом более склонна к заболеванию возрастная группа от 20 до 50 лет, но в последнее время часто отмечается, что ГЭС может возникнуть и в другом возрасте. Описаны случаи семейной эозинофилии, наследуемой по аутосомно-доминантному типу.

Согласно принятой классификации выделяют 2 типа ГЭС – симптоматический (СГЭС), или вторичный, и идиопатический (ИГЭС).

Критерии, по которым диагностируется ИГЭС, сформулированы в 1975 г. M.J. Chusid и соавт., затем были дополнены с учетом современных требований. К этим критериям относятся:

1. Персистирующая эозинофилия крови при количестве эозинофилов не менее 1500 кл/мкл в течение >6 мес жизни или до летального исхода, если продолжительность наблюдения не превышала этот срок.

2. Полиорганная патология, связанная с циркуляцией в крови (и/или с пролиферацией в органах) эозинофилов, к которой относятся гепато- и спленомегалия, тромбопластический (и/или фибрирующий) эндокардит с застойной недостаточностью кровообращения, диффузная или локальная менингоэнцефалопатия, периферическая полинейропатия, фиброз легких, потеря массы тела и прочие состояния в любых сочетаниях.

3. Отсутствие доказательств паразитарных, аллергических или других известных причин эозинофилии.

При этом следует помнить, что нормативные значения количества эозинофилов в крови – $400/\text{мкл}$; у новорожденных их значения составляют $2,0 \times 10^9/\text{л}$; у детей в возрасте 1-3 лет – $0,1-0,5 \times 10^9/\text{л}$; 4-7 лет – $0,1-1,4 \times 10^9/\text{л}$; 8-12 лет – $0,04-0,75 \times 10^9/\text{л}$; у взрослых – $0,6-2,4 \times 10^9/\text{л}$.

В свою очередь, СГЭС рассматривается как целесообразная биологическая реакция организма на воздействие множества факторов, к которым относят инфекционные, аллергические, аутоиммунные, ятрогенные, а также злокачественные новообразования, некоторые врожденные аномалии и иммунодефицитные состояния.

A. Tefferi и соавт. (2006) выделяют: 1) вторичную эозинофилию (неклональную); 2) клональную эозинофилию (наличие в костном мозге цитогенетического или молекулярного маркера миелопролиферативного заболевания); 3) идиопатическую эозинофилию (не вторичную и не клональную). Этиологическая классификация клональной и неклональной эозинофилии представлена на рисунке 1.

В среде специалистов также широко распространена классификация, предложенная A.D. Klion и соавт. (2006) от имени рабочей группы гиперэозинофильных синдромов (консенсус в г. Берне, 2005). Под общим диагнозом «ГЭС» различные виды заболеваний и патогенные варианты делятся на подгруппы. Этот подход удобен тем, что обеспечивает врачей полным набором описаний заболеваний для дифференциальной диагностики после того, как только исключены основные заболевания (паразитарные, аллергические, опухолевые и пр.), классически связанные

с гиперэозинофилией крови. Кроме того, это обеспечивает основу для разработки диагностических и терапевтических алгоритмов хронических эозинофилий. Согласно данной классификации ГЭС делится на следующие подгруппы:

- **FIP1L1-PDGFR A (F/P)** – ассоциированные ГЭС, или F/P + ГЭС, для пациентов с клональной гиперэозинофилией из-за спорадической хромосомной мутации гемопозитических стволовых клеток в результате слияния двух генов (FIP1L1 и PDGFRA) на 4q12;
- **хроническая эозинофильная лейкемия** пациентов, у которых клональная эозинофилия была подтверждена (в том числе случаи слияния FIP1L1-PDGFR A) или наблюдается повышение количества бластных клеток;
- **лимфоцитарный ГЭС (L-ГЭС)** у пациентов с хронической реактивной (поликлональной) гиперэозинофилией, вторичной по отношению к Т-клеткам, продуцирующим ИЛ-5;
- **миелопролиферативный ГЭС (M-ГЭС)** может использоваться для диагноза у пациентов с различными клиническими и биологическими проявлениями при предположительном существовании основного миелопролиферативного нарушения, связанного с гиперэозинофилией, хотя основные молекулярные дефекты при этом не были обнаружены (в том числе увеличение количества витамина B₁₂ в сыворотке крови, гепато- и/или спленомегалия, анемия и/или тромбоцитопения, диспластические эозинофилы, повышенное содержание паренхиматозных клеток костного мозга, миелофиброз и т.д.);
- **идиопатический ГЭС** у пациентов, у которых основной патогенез заболевания остается не известным;

• **орган-ограниченная эозинофильная болезнь**, например, эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастроэнтерит, эозинофильный дерматит, эозинофильная пневмония, болезнь Кимуры, эозинофильный фасцит для пациентов, у которых конкретный орган или ткань является исключительным объектом эозинофильной инфильтрации и повреждения.

Такие термины, как диссеминированная коллагеновая эозинофильная болезнь и фибропластический эндокардит Леффлера с эозинофилией, использовались ранее для отражения повреждения органов-мишеней у больных с постоянной гиперэозинофилией путем прямого токсического действия циркулирующих эозинофилов, но сейчас уже устарели.

Этиология и патогенез ГЭС

Эозинофилы принадлежат к клеткам миелоидного происхождения и дифференцируются из миелоидных клеток-предшественников в костном мозге. Среди трех цитокинов, которые действуют как факторы роста эозинофилов и ингибиторы апоптоза, т.е. гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF), ИЛ-3 и ИЛ-5, только последний отображает специфичность эозинофилов. Основными клетками-продуцентами этого типа интерлейкинов в литературе преимущественно называются Т-хелперы 2-го типа. Недавние исследования пациентов с ГЭС, отвечающих базовым диагностическим критериям M.J. Chusid, показали, что два различных базовых механизма могут обусловить хроническую необъяснимую гиперэозинофилию:

- появление спорадической мутации гемопозитических стволовых клеток, приводящее к примитивной клональной экспансии клеток миелоидного происхождения с преимущественной эозинофильной дифференциацией (например, гиперэозинофилия относится к группе хронических миелопролиферативных заболеваний);
- чрезмерное производство эозинофилопоэтического цитокина активированной популяцией Т-клеток («лимфоцитарный вариант» ГЭС, или L-HES).

Основные причины развития ГЭС представлены на рисунке 2.

Причинами неклональной (реактивной) эозинофилии (10-40% от общего количества лейкоцитов) наиболее часто являются следующие:

- аллергические заболевания: бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, экзема, отек Квинке, лекарственная аллергия, сывороточная болезнь и др.;
- иммунопатологические нарушения: синдром Омена, первичные иммунодефициты;
- кожные болезни: чесотка, токсикодермия, герпетический дерматит, ангионевротический отек, пемфигус;
- паразитарные заболевания: аскаридоз, трихинеллез, эхинококкоз, висцеральная форма larva migrans, стронгилоидоз, филяриоз, малярия, токсоплазмоз, пневмоцистоз;
- гематологические заболевания: лимфогранулематоз, состояние после спленэктомии, анемия Фанкони, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости (TAR-синдром), синдром Костманна, инфекционный мононуклеоз, семейный гемофагоцитарный синдром;

Продолжение на стр. 50.

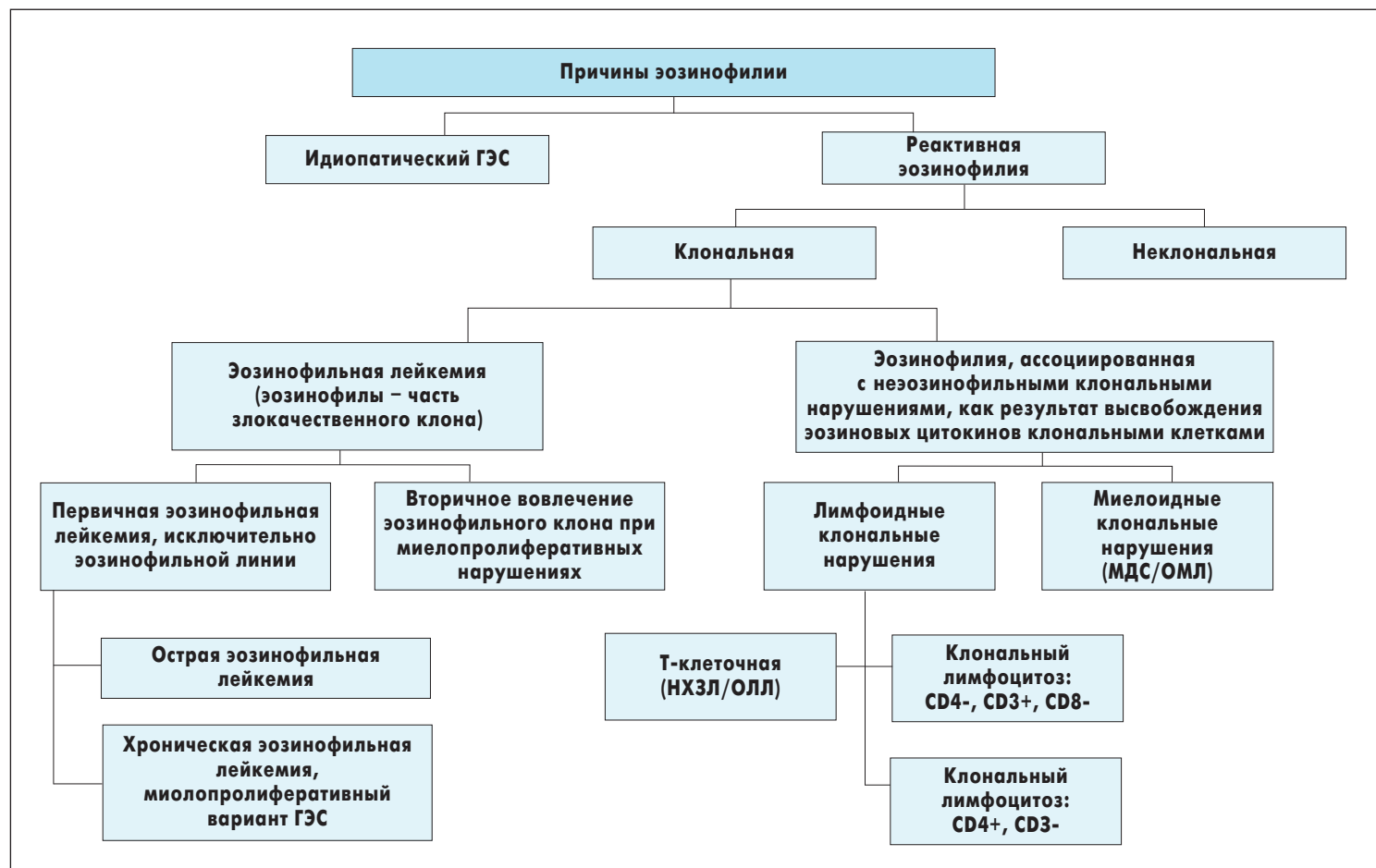


Рис. 1. Этиологическая классификация эозинофилии (Manual of pediatric hematology and oncology, 2005)

НХЗЛ – неходжкинская злокачественная лимфома, ОЛЛ – острая лимфобластная лейкемия, МДС – миелодиспластический синдром, ОМЛ – острая миелоидная лейкемия.

С.В. Зайков, д.м.н., профессор, Национальная академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев;
А.Е. Богомолов, к.м.н., Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Гиперэозинофильный синдром: go сux поp terra incognita?

Продолжение. Начало на стр. 49.

- семейная эозинофилия;
- ионизирующая радиация и облучение;
- легочная эозинофилия: эозинофильный пульмонит (синдром Леффлера), эозинофилия с бронхиальной астмой (синдром Черджа-Стросса), тропическая эозинофилия, бронхолегочный аспергиллез, гранулематоз Вегенера;
- гастроинтестинальные нарушения: эозинофильный гастроэнтерит, язвенный колит, энтеропатия с потерей протеинов, болезнь Крона;
- смешанная группа патологических состояний: идиопатический ГЭС, узелковый полиартериит, метастатическая болезнь, цирроз печени, перитонеальный диализ, хроническая почечная болезнь, синдром Гудпасчера, саркоидоз, тимомы, гипоксия (Manual of Pediatric Hematology and Oncology // 4th ed, Elsevier Inc. — 2005).

При этом повреждающее действие повышенного количества эозинофилов на ткани и органы связано со способностью эозинофилов продуцировать токсические медиаторы воспаления, содержащиеся в их гранулах и высвобождающиеся вследствие активации клеток. Так, в гранулах эозинофилов находится кристаллоидное ядро, которое состоит из матрикса и главного основного протеина. При ГЭС последний оказывает цитотоксический эффект на эпителий респираторного тракта и индуцирует дегрануляцию тучных клеток и эозинофилов, усиливает выработку цистеиниловых лейкотриенов и различных

провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению эпителия сосудов, миелиновых нервных волокон, тканей и органов-мишеней (сердца, легких, кожи, нервной системы, суставов, пищеварительного тракта). Персистенция эозинофилии в периферической крови может приводить к эндотелиальному и эндокардиальному повреждению вследствие внутрисосудистой дегрануляции этих клеток. При этом цитолитические ферменты, содержащиеся в гранулах эозинофилов, воздействуя на эндотелиальные клетки всего организма, могут обуславливать развитие тромбозов или эндокардиального фиброза. Таким образом, повреждение того или иного органа и/или его дисфункция развиваются в результате продукции эозинофилами большого количества цитотоксических веществ, в том числе высококатионных молекул, таких как эозинофильный катионный белок (ЕСР) и главный основной белок (МВР), рибонуклеазный эозинофильный нейротоксин (EDN), пероксидаза эозинофилов (ЕРО), свободные радикалы кислорода и др. Эозинофилы также способны выделять медиаторные липиды, такие как лейкотриены и простагландины, которые способствуют развитию клинических осложнений за счет воздействия на тонус гладких мышц сосудов и бронхов. Способность же эозинофилов выделять цитокины (особенно провоспалительные, Th1- и Th2-цитокины) и хемокины делает их более сложными участниками иммунного ответа, чем это представлялось ранее.

В дальнейшем эозинофилы подвергаются апоптозу или некрозу и фагоцитируются макрофагами. Поглощение эозинофилов, подвергшихся апоптозу, предотвращает выделение содержащихся в них токсичных по отношению к тканям веществ, что также приводит к высвобождению из макрофагов противовоспалительных цитокинов (трансформированный ростовой фактор β , IL-10, простагландин E_2). При некрозе же эозинофилов из них высвобождаются токсические по отношению к тканям вещества (протеины, липиды, катионные белки, нейротоксины). Фагоцитоз некротизированных эозинофилов макрофагами приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов (тромбоксан B_2 и GM-CSF). Как было недавно установлено, гибридная тирозинкиназа, FIP1L1-PDGFR, имеет важное значение в патофизиологии процесса.

Клинические проявления ГЭС могут существенно варьировать у различных пациентов в зависимости от органов-мишеней эозинофильной инфильтрации. Чаще клиническая презентация ГЭС сопровождается общими неспецифическими симптомами: анорексией, слабостью, потерей массы тела, периодическими болями в животе, лихорадкой, ночной потливостью, персистирующим непродуктивным кашлем, болью в грудной клетке, высыпаниями на коже, нарушением функции сердца. В анализе крови определяются лейкоцитоз ($30,0-100,0 \times 10^9/\text{л}$), выраженная эозинофилия, составляющие 50-90% от общего количества лейкоцитов. Хотя практически любая ткань или орган могут быть затронуты при ГЭС, клинические осложнения возникают чаще (более чем у 50% пациентов) в коже, сердце, легких и нервной системе.

Кожные проявления ГЭС — общие и неспецифические, обычно заключаются в развитии ангионевротических отеков и поражений по типу крапивницы или эритематозных, зудящих папул и узелков, напоминающих экзему. У пациентов с L-ГЭС такие повреждения часто преобладают в клинической картине

гиперэозинофилии. Кроме того, в качестве кожных проявлений ГЭС могут выступать эозинофильный целлюлит и эозинофильный фасцит.

Эозинофильный целлюлит (синдром Уэлса) характеризуется двухфазностью течения. Начальные проявления представляют собой отечную эритему, похожую на большой волдырь или реакцию на укусы насекомых, рожу или ограниченную склеродермию. Позже у пациента развивается эозинофильный инфильтрат с формированием гранулемы и образований, похожих на языки пламени, вследствие выраженной эозинофильной инфильтрации тканей. Эти образования несколько позже принимают форму тяжелых уртикарных папул и пятен. Патологический процесс может сопровождаться жаром, болью в суставах и даже параличом лицевого нерва.

Эозинофильный фасцит (синдром Шулмана) протекает в острой форме, характеризуется развитием локализованного отека и выраженной сывороточной и тканевой эозинофилии, которая часто принимает форму тяжелого склероза. Первоначально повреждение захватывает одну конечность, сопровождается покраснением, отечностью и жжением кожи, увеличением уровня СОЭ. Такая клиническая картина похожа на глубокую крапивницу, рожу или локальное проявление побочной реакции при проведении вакцинации. При постановке диагноза учитывают стойкость отмеченных симптомов, эозинофилию и исключают соответствующие проявления лекарственной аллергии. Диагноз можно подтвердить при помощи биопсии, в результате которой выявляются утолщение фасций мышц и большое количество эозинофилов. Эозинофильный фасцит может быть одним из проявлений иммунологического феномена реакции «трансплантат против хозяина», но в этом случае конечности поражаются симметрично.

Поражение сердца (эндокардитический фиброз, рестриктивная кардиомиопатия) отмечается в 55-75% случаев. Дискомфорт

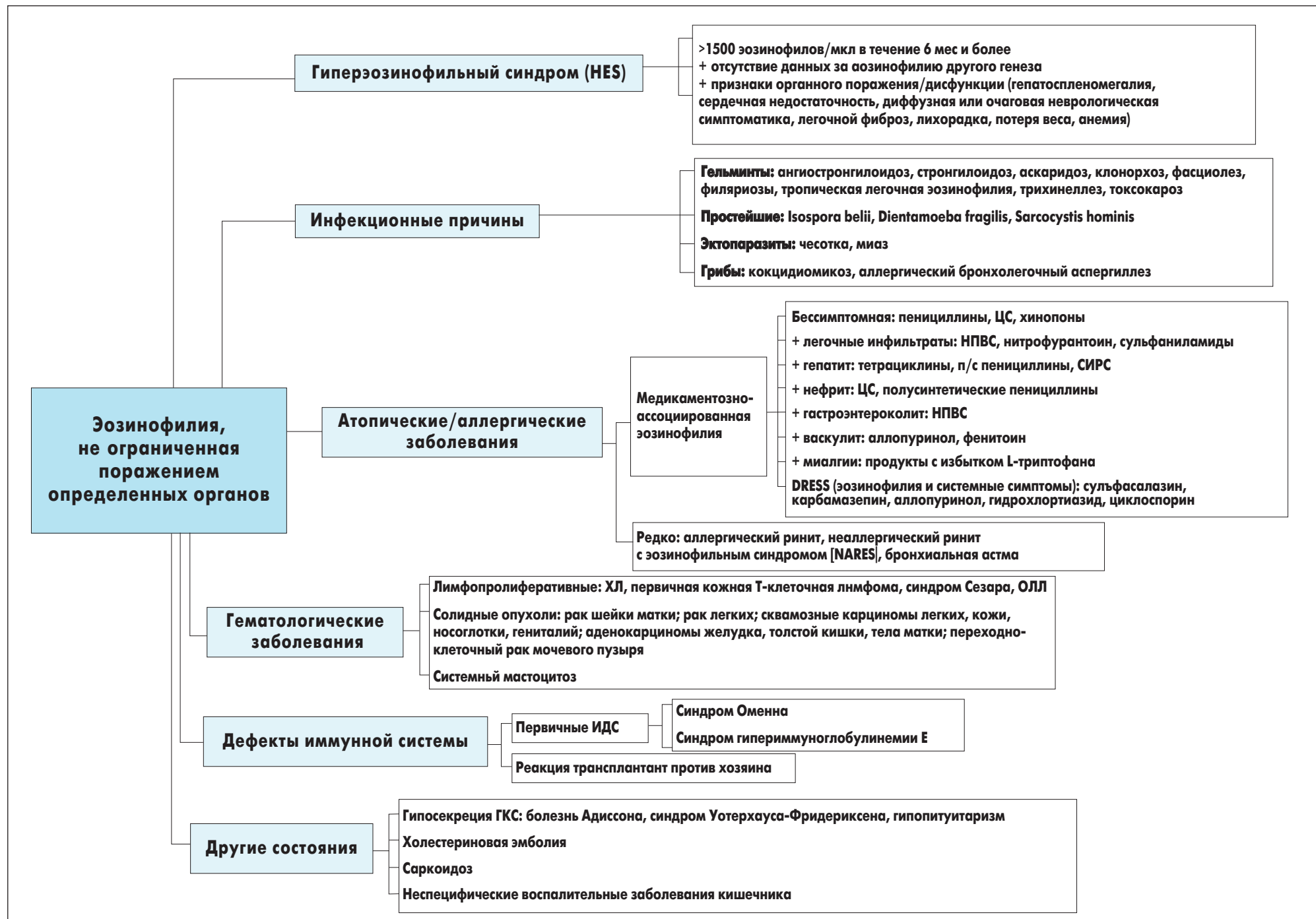
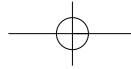


Рис. 2. Основные причины развития ГЭС



в груди, кашель, одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей, возникновение аритмий являются типичными симптомами, которые могут свидетельствовать о вовлечении в воспалительный процесс сердечно-сосудистой системы. В биоптатах при этом обнаруживаются очаги некроза миокарда и повышенное количество эозинофилов в эндокарде. Пристеночные тромбы в полостях сердца могут быть источником тромбоэмболии. Примерно через 2 года от появления эозинофилии развивается эндокардиальный фиброз с митральной и трикуспидальной недостаточностью и рестриктивной кардиомиопатией. Обычно поражение сердца при ГЭС развивается в три этапа. Ранний некротический этап (5–6-я неделя заболевания), который включает в себя эндо- и миокардит, часто протекает бессимптомно, но может проявляться и как острая сердечная недостаточность. Этот этап постепенно переходит в тромботическую стадию (с 10-го месяца заболевания), при которой образуются тромбы на поверхности поврежденного эндокарда, что может привести к периферической эмболии. В конечной (фиброзной) стадии (с 24-го месяца заболевания) в тканях эндо- и миокарда развивается фиброз (приводит к необратимой рестриктивной кардиомиопатии), а повреждения атриовентрикулярных клапанов могут привести к острой сердечной недостаточности.

Неврологические проявления ГЭС (40–70% случаев) могут включать поражения как центральной (диффузные энцефалопатии), так и периферической (полинейропатии) нервной системы. Диффузная энцефалопатия при этом чаще характеризуется изменением поведения и когнитивных функций, спутанностью сознания, потерей памяти, возможны также атаксия, судороги. Периферические нейропатии проявляются симметричными или асимметричными сенсорными изменениями, нарушениями моторики или смешанной клиникой сенсорно-моторных проявлений. Кроме того, как следствие периферической эмболии тромбами могут возникать инсульты или транзиторные ишемические атаки (характерна рефрактерность к антикоагулянтной терапии и рецидивы тромбоэмболий). В биоптатах обнаруживаются лишь неспецифические изменения. По данным литературы, на сегодняшний день не зарегистрировано ни одного пациента с L-ГЭС, а подобная клиника часто наблюдается у пациентов с F/P⁺-ГЭС и ИГЭС.

Поражение легких встречается у 40–50% больных ИГЭС и связано с эозинофильной инфильтрацией легких и сердечной недостаточностью, приводящей к их отеку. Клиническая симптоматика со стороны органов дыхания при этом может варьироваться от хронического сухого кашля и/или повышенной реактивности бронхов при отсутствии изменений со стороны легочной паренхимы до образования легочных инфильтратов, выявляемых при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки. Последнее может происходить чаще у пациентов с F/P-ассоциированным заболеванием. При развитии данного состояния на рентгенограммах органов грудной клетки у 20% пациентов можно выявить локальные или диффузные, интерстициальные или альвеолярные нечеткие затемнения, более выраженные при тяжелой сердечной недостаточности. При помощи мультиспиральной компьютерной томографии можно определить узелки с венчиком вокруг локальных или диффузных участков «матового стекла». В отсутствие сердечной недостаточности и ТЭЛА функциональные пробы легких не изменены. В 50% случаев отмечается появление плеврального выпота, а эозинофилия жидкости бронхоальвеолярного лаважа превышает 70%. Гистологическое исследование материалов биопсии демонстрирует выраженную эозинофильную инфильтрацию легких и других органов с деструкцией их архитектоники и участками некрозов. Имеются данные о развитии в редких случаях острого респираторного дистресс-синдрома. Вследствие продолжительного течения заболевания могут развиваться легочный фиброз, инфаркт-пневмония. Бронхиальная астма при гиперэозинофильном синдроме встречается редко.

Гематологические проявления ГЭС включают в себя анемию, тромбоцитопению (редко), лейкоцитоз с выраженной эозинофилией (>1500 клеток/мл), наличие в миелограмме признаков гиперплазии эозинофильного

ростка, гепатомегалию и спленомегалию, которые более типичны для F/P формы заболевания. У некоторых пациентов в последующем может развиваться эозинофильный лейкоз.

Нарушения свертывания крови также могут наблюдаться при ГЭС. При этом считается, что хроническая гиперэозинофилия может способствовать повреждению эндovasкулярной поверхности, приводя к периферической васкулопатии, а также может активировать коагуляцию крови непосредственно. Все это обуславливает в последующем развитие тромбозов эмболической болезни.

Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта могут включать боль в животе, чувство быстрого насыщения, диарею, тошноту и рвоту. Эозинофильный эзофагит, гастрит, энтероколит, колит при этом являются частыми локализациями в случае поражения желудочно-кишечного тракта, причем последний может приводить к асцитам в случае, если эозинофильные инфильтраты проникают в более глубокие слои стенки кишечника. Эозинофильный эзофагит может протекать с симптомами рефлюкса и дисфагии. В большинстве случаев для диагностики эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта требуется проведение эндоскопии с биопсией, чтобы определить наличие эозинофилов в пораженном участке пищеварительного канала. Нередко возникает поражение печени в форме эозинофильного гепатита. Следует отметить, что подобные пищеварительные осложнения наблюдаются при всех формах ГЭС, в том числе с неизвестным патогенезом.

Общие симптомы включают в себя слабость, усталость, отсутствие аппетита, лихорадку, повышенное ночное потоотделение, потерю массы тела, боли в суставах и мышцах.

При этом выделяют 3 типа ГЭС: 1) с бессимптомным течением, протекающий субклинически с медленным развитием симптомов и положительным ответом на терапию глюкокортикоидами (ГК); 2) сопровождающийся образованием эозинофильных инфильтратов в различных органах и системах; 3) миелопролиферативный вариант, характеризующийся клональной эозинофилией, спленомегалией, гиперклеточным костным мозгом, анемией, тромбоцитопенией, повышенным содержанием цианокобаламина, плазменной триптазы, наличием FIP1L1-PDGFR α -сливного гена в крови и клетках костного мозга вследствие мутации плюрипотентной стволовой клетки.

Диагностика и дифференциальная диагностика ГЭС

Диагноз ГЭС считается обоснованным при наличии следующих условий: 1) количество эозинофилов в периферической крови составляет $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ и удерживается на этих значениях дольше 6 мес; 2) отсутствуют известные причины, которые могут обусловить эозинофилию; 3) имеются поражения одного или нескольких органов (кожа, сердце, печень, селезенка). Учитывая разнообразие патологии, при которой наблюдается эозинофилия крови, а также тяжесть осложнений, для дифференциальной диагностики реактивных эозинофилий разработан диагностический алгоритм, который включает ряд лабораторных и клинико-инструментальных исследований.

При выявлении легкой и среднетяжелой эозинофилии используются такие лабораторные исследования: анализ кала на наличие цист, яиц и фрагментов паразитов; определение серологических маркеров паразитарных инфекций, титра изогмагглютининов, уровня IgM и IgE; исключение диффузных заболеваний соединительной ткани, которые подтверждают обнаружением антинуклеарных антител, антител к двухцепочечной ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител. Для диагностики поражений пищеварительного тракта определяют серологические маркеры вирусных гепатитов, молочочный преципитин. С целью дифференциальной диагностики с синдромом раздраженного кишечника определяют уровень СОЭ, проводят эндоскопию, биопсию слизистой оболочки кишки, радиологические исследования органов брюшной полости. В ходе обследования пациента также осуществляют обзорную рентгенографию органов грудной клетки, биохимическое исследование крови для определения функции печени и почек.

С целью исключения возможных органических поражений в обследование больного включаются электро- и эхокардиографию, определение концентрации кардиального тропонина Т в сыворотке крови. У некоторых пациентов проводят биопсию печени, функциональные легочные тесты; осуществляют неврологическое обследование, включающее осмотр, электроэнцефалографию, исследование состояния глазного дна, нервной проводимости, радиологическое исследование головного мозга.

При персистирующей тяжелой эозинофилии используются методы определения клональности (иммунофенотипирование, цитогенетическое исследование костного мозга).

Чаще всего приходится проводить дифференциальную диагностику между ГЭС и эозинофильным лейкозом, другими миелопролиферативными заболеваниями, гемобластозами, в том числе острым миелобластным лейкозом с эозинофилией, Т-клеточными лимфомами, лимфогранулематозом, эозинофилией с поражением отдельных органов, синдромом Черджа-Стросса. Эозинофильный лейкоз отличается от ГЭС повышенным содержанием бластов в костном мозге и хромосомными аномалиями. ГЭС редко сопровождается выраженным миелофиброзом и гиперплазией других клеточных ростков. Эозинофилии с поражением отдельных органов не сопровождаются полиорганным поражением, часто наблюдаемым при ГЭС. Синдром Черджа-Стросса представляет собой системный васкулит с эозинофилией. Он проявляется бронхиальной астмой, очаговыми затемнениями в легких, синуситами, нейропатиями и скоплениями эозинофилов вокруг кровеносных сосудов. Единственное отличие между этими двумя состояниями состоит в том, что при ГЭС обычно не бывает бронхиальной астмы.

Лечение ГЭС

Терапия пациентов с ГЭС с системными проявлениями заболевания должна быть направлена прежде всего на снижение количества эозинофилов или блокирование их действия на ткани организма. ГЭС имеет плохой прогноз, особенно при высоком уровне лейкоцитоза. Причиной смерти таких пациентов обычно является органная дисфункция. Постоянное лечение может улучшить прогноз. Однако в нем нет необходимости, пока отсутствуют проявления дисфункции органов, для чего больного обследуют каждые 2 мес. Терапия направлена на снижение количества эозинофилов, исходя из того, что симптомы заболевания проявляются вследствие тканевой инфильтрации эозинофилами или высвобождением их содержимого. Осложнения от локальных поражений органов могут нуждаться в хирургическом лечении (например, поражение сердечных клапанов могут потребовать их замещения).

Обычно терапию начинают с назначения преднизолона (первая линия терапии) в дозе 1 мг/кг/сут до тех пор, пока не будет достигнуто клиническое улучшение или нормализация количества эозинофилов. Адекватная продолжительность лечения должна составлять 2 мес и более. При достижении ремиссии доза ГК медленно уменьшается в течение следующего 2 мес до дозы 0,5 мг/кг/сут, затем переходят на прием 1 мг/кг через день. Дальнейшее снижение должно быть до достижения минимальной дозы, контролирующей болезнь. Если прием преднизолона на протяжении 2 мес и более не принес эффекта, требуется назначение более высоких доз. Если не удается уменьшить дозу преднизолона без обострения заболевания, то к лечению добавляется гидроксимочевина от 0,5 до 1,5 г внутрь в сутки. Терапевтической целью является снижение уровня эозинофилов до 4000–10 000/мкл.

У большинства больных терапия ГК способствует снижению количества эозинофилов вследствие угнетения их размножения, а также транскрипции генов, кодирующих воспалительные медиаторы (IL-3, IL-4, IL-5 и GM-CSF), а также угнетения различных видов хемокинов, цитокинозависимого выживания эозинофилов. Однако часть пациентов остается резистентной к ГК, что можно попытаться объяснить снижением у них количества ГК-рецепторов и изменением уровня активирующего протеина-1, хотя механизм данного явления полностью не изучен. При их неэффективности используется вторая линия

терапии α -интерфероном (угнетает дегрануляцию и эффекторную функцию эозинофилов) в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю и гидроксимочевинной по 500 мг 2 раза в день. Однако следует учитывать, что прекращение лечения интерфероном может привести к обострению заболевания. Если же у пациента нет ответа на данный вид лечения, то в схему терапии дополнительно вводятся циклоспорин (угнетает транскрипцию цитокинов в эозинофилах, в частности IL-5), хлорамбуцил, винкристин в виде монотерапии или в сочетании с меркаптопурином, кладрибин отдельно или в комбинации с цитарабином, цитарабин в комбинации с 6-тиогуанином. К препаратам второй линии при лечении ГЭС относятся также и антигистаминные препараты, способные угнетать дегрануляцию и накопление эозинофилов в тканях. Блокируют функцию эозинофилов также антагонисты и ингибиторы лейкотриеновых рецепторов путем влияния на эозинофильный хемотаксический сигнал. В последнее время предпринимаются попытки использования для лечения пациентов с ГЭС ингибиторов тирозинкиназы (иматиниб) и моноклональных антител (меполизумаб – анти-IL-5, алемтузумаб – анти-CD25).

Необходимо подчеркнуть, поскольку ГЭС сопровождается хроническими вялотекущими нарушениями со стороны различных органов и систем, которые развиваются чаще у пациентов молодого и среднего возраста, при выборе терапевтической тактики следует принимать во внимание долгосрочную токсичность назначаемых препаратов. Так, ГК и гидроксимочевина считаются базисными препаратами для ведения пациентов с момента описания синдрома в 1975 г., а α -интерферон был введен в схему лечения в начале 1990-х гг. на основе обнадеживающих результатов нескольких клинических исследований. Острая потребность в новых терапевтических альтернативах, которые были бы специально направлены на коррекцию молекулярных механизмов, лежащих в основе гиперэозинофилии, реально сформировалась в течение нескольких предыдущих лет. На данный момент подробно описаны схемы применения цитостатиков, в частности иматиниба мезилата, при лечении СГЭС. Имаматиниб – пероральный ингибитор тирозинкиназы – является многообещающим средством лечения эозинофилии. Как было продемонстрировано в клиническом исследовании, такая терапия нормализовала количество эозинофилов в течение 3 мес у 9 из 11 пролеченных больных.

В связи с данными о важности IL-5 в патогенезе ГЭС все надежды современного научного сообщества возлагаются на перспективные применения препаратов, селективно ингибирующих IL-5 (например, меполизумаба). Однако в целом следует констатировать недостаточную эффективность лекарственных средств для терапии ГЭС и возможность применения альтернативного лечения. Кроме того, недостаточная длительность применения новых препаратов, как цитостатиков, так и ингибиторов IL-5, не дает возможность говорить о каких-либо долгосрочных перспективах и эффектах их применения.

Хирургическое лечение необходимо при признаках поражения сердца (например, инфильтративная кардиомиопатия, поражение клапанов, сердечная недостаточность). Тромботические осложнения могут потребовать назначения антиагрегантов (например, аспирина, клопидогреля, тиклопидина); антикоагулянты показаны при пристеночном тромбозе левого желудочка или транзиторных ишемических атаках, не поддающихся терапии аспирином.

Таким образом, следует констатировать постепенный рост количества информации о ГЭС в мировой литературе. Также отмечаются увеличение количества наблюдений за пациентами с данным синдромом, формулирование более четких критериев его классификации и диагностики, разработка и внедрение в мировую медицинскую практику новых препаратов для лечения ГЭС. Однако нерешенным остается ряд вопросов касательно преимущества заболеваемости лиц мужского пола, отдельных звеньев патогенеза синдрома, долгосрочных перспектив применения цитостатиков и ингибиторов IL-5, особенно у лиц молодого и среднего возраста.

Список литературы находится в редакции. 

