

ОСОБЕННОСТИ ЛЕГОЧНОЙ ЭОЗИНОФИЛИИ У ДЕТЕЙ

Фролова Т.В., Охупкина О.В., Синяева И.Р.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

Легочная эозинофилия (ЛЭ) или PIE-синдром (pulmonary infiltration with eosinophilia) – группа заболеваний легких, в основе которых лежит гиперэозинофильный синдром (ГЭС). Эти заболевания имеют разные механизмы возникновения, достаточно разнообразные клинические проявления, отличаются по прогнозу и исходам.

Что же следует понимать под ГЭС? Это симптомокомплекс, который сопровождается повышенной тканевой эозинофилией легких, гиперэозинофилией крови, эозинофилией мокроты, жидкости бронхоальвеолярного лаважа и плеврального пунктата [1].

Впервые как отдельный клеточный элемент эозинофил (Э) был описан Paul Ehrlich еще в 1879 г. Именно Ehrlich применил кислый краситель эозин (названный в честь греческой богини утренней зари) для гистологической окраски крови и тканей, а также показал, что Э составляют от 1 до 3% лейкоцитов периферической крови у здоровых индивидуумов. В течение последующих лет накопилось много зачастую противоречивой информации об этих клетках: одни ученые предположительно относили их к предшественникам эритроцитов; другие в экспериментах на животных доказывали, что их число значительно повышается в тканях после анафилактической реакции, что дало основание предполагать, что Э обеспечивают гиперчувствительность при анафилаксии, а повышение их числа в крови людей связывали с бронхиальной астмой и гельминтной инвазией [2, 3].

На сегодняшний день установлено, что Э – это гранулярные лейкоциты, обнаруживаемые в крови и тканях у здоровых людей в небольших количествах (меньше 350 клеток/мкл (до 6% всех лейкоцитов)). Однако до сих пор все их функции неизвестны. В зависимости от количества Э в периферической крови различают следующие степени эозинофилии: незначитель-

ная – до 15-20% клеток, умеренная 20-50% клеток, выраженная – более 50% клеток. Частота поражений внутренних органов при гиперэозинофилии составляет: система кроветворения – 100%, сердечно-сосудистая система – 58%, кожа – 56%, нервная система – 54%, легкие – 49%, селезенка – 30%, органы зрения – 23%, пищеварительный тракт – 23%.

До настоящего времени в нашей стране классификация заболеваний органов дыхания, которые сопровождаются ГЭС, не принята. В связи с этим в качестве рабочих классификаций мы предлагаем классификации Фишмана и более подробную российскую классификацию Палеева Н.Р., Чучалина А.Г., Копылева И.Д. (табл.) в которой кроме форм ЛЭ указаны возможные этиологические факторы заболевания.

Классификация Фишмана (1980)

1. Эозинофильные пневмонии паразитарного генеза.
2. Химически индуцированная (лекарственная) ЛЭ.
3. Эозинофильная пневмония с бронхообструктивным синдромом.
4. Эозинофильная пневмония с системными проявлениями (миелопролиферативный ГЭС).
5. Эозинофильная пневмония неясной этиологии.

Очевидно, что гельминты и плесневые грибы являются этиологическим фактором при всех представленных формах ЛЭ: личинки аскарид человека, кошек и собак, анкилостом мигрируют через легкие. Описаны случаи развития эозинофильного летучего инфильтрата, связанные с приемом лекарственных препаратов: сульфаниламидов, пенициллина, нитрофуранов, β -адреноблокаторов, интала, употреблением некоторых пищевых продуктов: мяса, рыбы, яиц и др. Описана этиологическая роль бактерий: стафилококки, β -гемолитический стрептококк и бруцеллы [4,5].

Классификация Палеева Н.Р., Чучалина А.Г., Копылева И.Д. (1990)

Клинические формы эозинофилий	Этиологический фактор
Локальные ЛЭ: простая ЛЭ (синдром Леффлера)	растительные аллергены, плесневые грибы, гельминты, лекарства, пищевые продукты, никель и др.
Хроническая эозинофильная пневмония (длительная ЛЭ, синдром Лера-Киндберга)	плесневые грибы, гельминты, лекарства, пищевые продукты, опухоли внутренних органов, гемобластозы
ЛЭ с астматическим синдромом	лекарства, гельминты, плесневые грибы, пищевые продукты, отмена поддерживающей терапии, глюкокортикостероиды, аспергиллы
ЛЭ с системными проявлениями: узелковый периартериит, в т.ч. синдром Чарджа-Штрауса, гиперэозинофильный миелопролиферативный синдром	причина не известна

Систематизирую накопленные данные можно подразделить причины развития ЛЭ на: первичные (криптогенные, идиопатические) – этиологический фактор остается невыясненным, и вторичные: 45% составляют медикаментозные повреждения легких, 25% – паразитарные инвазии легких, 25% – грибковая сенсibilизация, и до 1% приходится на опухолевые заболевания. Среди вторичных причин развития ГЭС выделяют:

1. Аллергические заболевания: бронхиальная астма, аллергические риниты, полинозы, экзема, укусы насекомых, лекарственные реакции

2. Паразитарные инвазии: гельминтозы, малярия, тропическая эозинофилия

3. Первичные гематологические заболевания: идиопатический гиперэозинофильный синдром, лимфогранулематоз, анемия Фанкони, тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости, врожденные и приобретенные синдромы иммунных дефицитов, лейкозы, аспления

4. Злокачественные опухоли

5. Наследственная эозинофилия

6. Заболевания внутренних органов и систем организма: поражение кожи и подкожножировой клетчатки, верхних и нижних дыхательных путей, заболевания печени, желудка и кишечника, ревматические заболевания и коллагенозы, васкулиты, заболевания сердца, ЦНС, надпочечниковая недостаточность, иммунодефицитные состояния, синдром механического раздражения слизистых оболочек.

Несмотря на разнообразие этиологических факторов ЛЭ, именно глистные инвазии заслуживают особого внимания вра-

чей-педиатров. На сегодняшний день известно около 300 глистных заболеваний человека: наиболее распространенными являются нематодозы геогельминтозы. По официальным данным ВОЗ [4,5], в мире аскаридозом ежегодно поражается около 1,2 млрд человек, анкилостомидозами более 900 млн, трихоцефалезом до 700 млн., причем инфицированность детей от 1,5 - 3 лет достигает 80%. Вероятность заражения детей дошкольного возраста составляет почти 100%, а школьного возраста - около 60%. Самой распространенной локализацией органной эозинофилии у детей является ЛЭ – общее понятие, которое включает следующие клинические формы: «летучие» эозинофильные легочные инфильтраты, эозинофильная пневмония, эозинофильные гранулемы, плевральные эозинофилии и легочные эозинофильные васкулиты различной этиологии (от лекарственной до паразитарной). В МКБ-10 (J82) ЛЭ представлены в виде общего названия нескольких синдромов и болезней, обязательными признаками которых являются летучие или персистирующие легочные инфильтраты и высокое содержание Э в периферической крови. Патогенез ЛЭ окончательно не изучен, однако в последних исследованиях показано, что эозинофилия и повышение уровня IgE в сыворотке крови вторичны и обусловлены увеличением продукции интерлейкинов-4 и -5 Т-хелперами [6]. В норме Э играют важную роль в защите от гельминтов, в патологии же они активно участвуют в воспалении и повреждении тканей, в их гранулах содержатся белки, токсичные для клеток самых разных ти-

пов. Так, главный основной белок Э токсичен не только для гельминтов, но и для опухолевых клеток и эпителия бронхов, катионный белок Э и эозинофильный нейротоксин повреждают не только гельминтов, но и нейроны, а также активируют тучные клетки. При активации Э высвобождаются и другие медиаторы, например лейкотриены C₄ и D₄ и фактор активации тромбоцитов, которые также участвуют в повреждении собственных тканей.

Наиболее распространенной формой ЛЭ у детей являются простая эозинофильная пневмония или синдром Леффлера (W. Löffler), которая впервые была описана еще в 1932 году. Истинная частота заболевания не известна, т.к. случаи, протекающие субклинически, не всегда диагностируются, что обуславливает отсутствие адекватной терапии. Патогенез окончательно не выяснен. Известно, что инфильтрация тканей Э происходит вследствие их привлечения из кровотока различными хемотаксическими факторами: эозинофильным хемотаксическим фактором анафилаксии, который выделяется тучными клетками (лаброцитами) при их активации как иммунными (IgE-обусловленными), так и неиммунными механизмами; гистамином; фрагментами компонентов комплемента, особенно C5a; некоторыми лимфокинами. Таким образом, в формировании эозинофильных инфильтратов вероятно участие аллергических реакций I, III и IV типов. Заболевание нередко протекает бессимптомно и выявляется случайно при профилактическом рентгенологическом исследовании или анализе крови. Заболевание полиэтиологично. Среди этиологических факторов выделяют: паразитарную инфекцию: *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*; шистосомоз, парагонимоз, токсокароз; сенсibilизацию к грибковым антигенам, особенно рода аспергилл; сенсibilизацию к аллергенам цветочной пыльцы (ландыш, лилия, липа и др.); пищевую аллергию; лекарственную аллергию.

В большинстве случаев больные жалоб не предъявляют. В некоторых случаях наблюдаются небольшая слабость, покашливание, длительное повышение температу-

ры тела до субфебрильной. Иногда отмечаются легкие астмоподобные проявления: кашель сухой, иногда может выделяться небольшое количество мокроты, одышка, болезненность в области трахеи. Характерно, что у детей дошкольного возраста инфильтративные изменения в легких могут держаться до 6 месяцев и сопровождаться периодическим ухудшением общего состояния, длительным кашлем, головной болью, волнообразной лихорадочной реакцией и аллергическими высыпаниями на коже.

При физикальном исследовании грудной клетки часто не удается установить отклонений от нормы, в некоторых случаях можно выслушать в одном или нескольких участках влажные мелкопузырчатые хрипы. В крови отмечается умеренный лейкоцитоз с высокой эозинофилией (до 70%), которая, как правило, достигает своего максимума после появления инфильтратов в легких; лейкоцитоз, повышение СОЭ, повышение уровня IgE. В кале могут обнаруживаться яйца гельминтов – *Ascaris spp.* или *Strongyloides spp.*

Рентгенологическая картина при ЛЭ разнообразна: наиболее часто встречаются инфильтраты округлой или овальной формы диаметром от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров, возможна двусторонняя локализация, чаще в верхних отделах легких. По-видимому, это расположение инфильтратов объясняется максимальной концентрацией тучных клеток в субплевральных участках легких. Типичен также «летучий» характер инфильтратов - они могут исчезать через несколько дней (максимальная длительность существования инфильтрата 4 недели), могут мигрировать по легочным полям и самостоятельно разрешаться.

Для ЛЭ асперилигиозной этиологии характерно наличие вуалевидных и прикорневых инфильтратов.

Синдромный диагноз не представляет трудностей, он основывается на типичном сочетании летучих легочных инфильтратов и высокой эозинофилии крови. Этиологический диагноз часто затруднен. При подозрении на гельминтоз следует учитывать, что при первичном заражении аскаридами личинки внедряются в легкие через 1-2 недели, а их яйца в кале могут



Рисунок 1

Рентгенограмма ребенка 9 лет с диагностированной легочной эозинофилией: мигрирующие легочные инфильтраты, преимущественно в верхних отделах

быть обнаружены только через 2-3 месяца. При токсокарозе личинки паразита в организме человека не развиваются до взрослого состояния, поэтому яиц в кале не находят. При постановке диагноза учитывают результаты кожного тестирования экстрактами гельминтов, определения общего IgE (обычно резко повышен) и специфических IgE-антител. Ингаляционные аллергены также выявляются при кожном тестировании и обнаружении специфических IgE-антител. При подозрении на лекарственную этиологию синдрома отменяют лекарственные препараты, жизненно необходимые препараты заменяют средствами, относящимися к другим группам. **Лабораторная диагностика** основана на обнаружении яиц аскарид в фекалиях методом Като или обогащения по Калантарян, Фюллеборну и др., а также взрослых аскарид после диагностической дегельминтизации. Личиночный аскаридоз можно диагностировать иммунологическими методами (РП, РНГА, РСК, РЛА, реакция бетонит-флоккуляции).

Дифференциальный диагноз проводится с туберкулезом легких, бактериальными и вирусными пневмониями, для которых не характерна высокая эозинофилия. Если легочные инфильтраты не разрешаются в обычные для синдрома сроки, следует исключить аллергический бронхолегочный аспергиллез, а также легочные проявления узелкового периартериита.

Необходимо выявить сенсibilизирующий агент и устранить его: в случае гельминтозов показана дегельминтизация.



Рисунок 2

Рентгенограмма ребенка 12 лет с диагностированной легочной эозинофилией: диффузная инфильтрация и обогащение легочного рисунка, преимущественно в базальных отделах

Для устранения аллергизации организма показана антигистаминная терапия в возрастных дозировках в течение 7-10 дней. При наличии астмоидных проявлений назначают б-адреностимуляторы в ингаляциях, эуфиллин внутрь. Следует избегать раннего назначения глюкокортикоидов, которые ускоряют разрешение инфильтратов, но в связи с этим затрудняют установление правильного диагноза. В тяжелых случаях, сопровождающихся приступами бронхиальной астмы (синдром Гаркави), применяют кортикостероиды. Учитывая аллергическую направленность заболевания антибиотикотерапия при данной патологии не показана. Мало того, в некоторых случаях антибиотики могут усугубить течение заболевания. Прогноз, как правило благоприятный. При сочетании эозинофильного легочного инфильтрата и бронхиальной астмы прогноз для выздоровления сомнительный.

Антиподом синдрома Леффлера является острая эозинофильная пневмония, описанная W.D. Davis и соавт. в 1984 году. Характерно тяжелое течение с развитием симптомов острой легочной недостаточности, бактериальной деструкции легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Больные предъявляют жалобы на боль в груди, миалгию, гипертермию. Объективно: ослабленное везикулярное дыхание и «целлофановые» хрипы. На рентгенографии органов грудной клетки: интенсивные инфильтраты смешанной природы, распространяющиеся как на альвеолярное, так и на интерстициальное про-

странство (чаще в верхних легочных полях). На томографии легких: диффузные консолидирующие инфильтраты, которые распространяются на альвеолярную ткань и интерлобарные перегородки, быстрое и частое (в 50% случаев) повреждение плевры. В крови: нормальное количество или незначительная (до 15%) эозинофилия. При этом в БАЛ-жидкости регистрируют 40% и более эозинофилов. Характерен отрицательный результат попыток установления инфекционной природы патологического процесса даже при исследовании биоптатов легкого [7, 8].

Особенностью данной патологии является: быстрая регрессия процесса на фоне лечения глюкокортикостероидами. Морфологические особенности: острое и диффузное геморрагическое поражение альвеол с выраженной инфильтрацией эозинофилами, которые депонируются в альвеолах и интерстициальной ткани; гиалиновые мембраны; гиперплазия пневмоцитов второго типа; наличие кластеров эозинофилов; благоприятный прогноз при лечении глюкокортикостероидами.

Вариантом простой ЛЭ является хроническая эозинофильная пневмония (ХЭП), которая отличается от синдрома Леффлера существованием и рецидивированием эозинофильных инфильтратов в легких более 4 недель. Для нее характерны длительная фебрильная лихорадка, интоксикация, уменьшение массы тела, высокая эозинофилия крови в сочетании с инфильтратами в легких и плевральным выпотом.

Суть диагностики ХЭП состоит в исключении атопической сенсibilизации, микотической и паразитарной инфекции [9,10]. Применяют дегельминтизацию и антимикотическую терапию. Назначают преднизолон из расчета 1-2 мг/кг/сут. Дозу постепенно снижают до поддерживающей, которую подбирают индивидуально. Улучшение клинической и рентгенологической картины наблюдается уже через несколько суток лечения преднизолоном. Следует помнить, что при быстром снижении дозы препарата возможно обострение. Оптимальная продолжительность лечения неизвестна, в тяжелых случаях лечение кортикостероидами проводят длительно. При бронхоспазме назначают ингаляционные кортикостероиды.

Прогноз благоприятный [11, 12].

Учитывая широкую распространенность ЭЛ среди детского населения, неспецифическую клиническую картину мы приводим алгоритм врачебной тактики при выявлении гиперэозинофилии крови и предположении наличия эозинофильного поражения органов дыхания, который безусловно поможет практическому врачу.

Алгоритм врачебной тактики при выявлении гиперэозинофилии крови и предположении наличия эозинофильного поражения органов дыхания.

1. Тщательное изучение анамнеза с установлением:

- места пребывания пациента (парагонимоз – Африка, Латинская Америка, Приморский край);
- наличие в доме животных;
- лекарственного анамнеза на этапах лечения всех заболеваний;
- аллергологического анамнеза (бронхиальная астма, аллергический ринит).

2. Физикальное обследование (выявление полиорганности поражений).

3. Исследование крови, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, мокроты, многократные исследования на глистную инвазию, антитела к грибам.

4. Определение уровня IgE (аллергозы, аспергиллез, простая эозинофильная пневмония, первичный системный васкулит - синдром Чарга-Стросса).

5. Гистологическое исследование материала с целью выявления специфических морфологических изменений органов и тканей.

Литература

1. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология, аллергология, 2002. Т. 10, № 23. С. 1047-1057.
2. Fiseselmann J.F., Richerson H.B. Respiratory diseases in Basic and Clinical Immunology, 8th ed., DP Stites, AI Terr, TG Parslow (eds). Norwalk, CT, Appleton & Lange, 2004, pp. 528-540.
3. Warren K.S. et al. Helminth infection. In : Jamison D.T. et al. eds. Disease control priorities in developing countries, Oxford, University Press, 1993.
4. Корнев Б.М., Попова Е.Н. Поражения органов дыхания, вызванные лекарствами. В кн.: Рациональная фармакология и фармакотерапия. Литература. 2004; с. 500–21.
5. Сергиев В.П., Лебедева М.Н., Фролова А.А., Романенко Н.А. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1996; 2: 811.
6. Гельминтозы человека. Под ред. Ф.Ф.Сопрунова, М., Медицина, 1985; 368 .

7. Разумова Е.Т., Червякова Г.А., Козлова Н.П., Зуй Шон Фунг Аллергический (эозинофильный) гранулематозный ангиит (синдром Черджа-Строс) // Медицинский вестник, 2008. № 9-10. С. 436-437.

8. Гельминтозы человека под редакцией В.И.-Лучшева, В.В.Лебедева; пособие для врачей. Краснодар. Советская Кубань, 1998; 124.

9. WHO. Basic Laboratory Methods in Medical Parasitology, Geneva, 1991.

10. David A. Stevens, Virginia L. Kan, Marc A. et etc. Практические рекомендации по лечению аспергиллеза //Clinical Infections Diseases 2006; 30 : 676-709

11. Грэхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. М.: Медицина, 2006. 560 с.

12. De Silva N., Guyatt H., Bundy D.A.P. Anthelmintics: a comparative review of their clinical pharmacology. Drugs, 1997; 53 (5): 76988.

Особенности легочной эозинофилии у детей / Фролова Т.В., Охалкина О.В., Синяева И.Р. // Медицина и... 2009. № 1 (23). С. 34-39.

С учетом опыта отечественных и зарубежных авторов в работе проведен анализ и определены особенности этиологии, клинического течения, диагностики и терапии легочных эозинофилий у детей.

Ключевые слова: дети, эозинофилы, легочная эозинофилия.

Особливості легеневої еозінофілії у дітей / Фролова Т.В., Охалкіна О.В., Синяєва І.Р. // Медицина і... 2009. № 1 (23). С. 34-39.

З урахуванням опиту вітчизняних та закордонних авторів у роботі проведено аналіз й визначені особливості етіології, клінічного перебігу, діагностики та терапії легеневої еозінофілії у дітей.

Ключові слова: діти, еозінофіли, легенева еозінофілія.

Features of pulmonary eosinophily of children / Frolova T.V., Okhapkina O.V., Sinyaeva I.R. // Medicine and... 2009. № 1(23). P. 34-39.

Taking into account experience of native and foreign authors it is conducted an analysis and the features of etiology, clinical course, diagnostics and treatment of pulmonary eosinophily of children are defined.

Keywords: children, eosinophils, pulmonary eosinophily.