

Поражение сердца при гиперэозинофильном синдроме

Сторожаков Г. И., ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», Москва

Эндокардит Леффлера

Эндокардит Леффлера является составной частью идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ГЭС), для которого характерно постоянное повышение количества эозинофилов в крови при отсутствии выявленной причины, несмотря на тщательное изучение симптомов и признаков болезни, в том числе вовлеченности в процесс других органов, особенно сердца, нервной системы, а также костного мозга. Сердце поражается более чем в 75 % случаев идиопатической гиперэозинофилии.

Фенотип эозинофилов при эндокардиальном фиброзе отличается от нормального уменьшением количества гранул и появлением вакуолей, что может быть результатом появления аномальной клеточной линии, ведущей к развитию аутоиммунного заболевания. Содержимое гранул эозинофилов напрямую вызывает некроз миокардиоцитов. Показано, что IgG связывается с рецепторами на поверхности эозинофилов, что сопровождается усилением активности пероксидазы и усилением токсического действия эозинофилов. Гиперэозинофильный синдром ведет к развитию повреждения не только в сердце, но и в легких, в ткани головного и костного мозга.

В процесс вовлекаются обе камеры сердца, повреждение заключается в утолщении эндокарда в выходных отделах и в верхушках желудочков. При гистологическом исследовании наблюдается эозинофильный воспалительный процесс в области миокарда и субэндокарда разной степени выраженности, тромбоз и воспаление в интрамуральных сосудах сердца, пристеночный тромбоз, содержащий эозинофилы, а также эндокардиальный фиброз толщиной в несколько миллиметров.

Типичный больной – это живущий в умеренном климате мужчина моложе 50 лет с гиперэозинофилией, однако, как видно из описания нашего случая, женский пол не является критерием исключения. У больных с ГЭС отмечаются снижение веса, лихорадка, кашель и сыпь. К типичным клиническим проявлениям также относятся право- и левосторонняя застойная СН, митральная регургитация, системные эмболии, по данным рентгенографии грудной клетки – расширение тени сердца и признаки застойных явлений в легких, реже отмечаются инфильтративные тени. Изменения, представленные на ЭКГ, являются неспецифичными и включают изменения сегмента ST и зубца T. Часто имеют место фибрилляция предсердий, нарушение проведения, особенно блокада правой ножки пучка Гиса. Степень выраженности клинических проявлений зависит от стадии процесса.

Типичным ЭхоКГ признаком эндокардита Леффлера является пристеночный тромбоз. При ЭхоКГ можно увидеть облитерацию верхушки и нарушение подвижности задней створки митрального клапана вследствие «прилипания» ее к утолщенной заднебазальной стенке эндокарда, что ведет к митральной регургитации. Верхушка желудка часто облитерирована тромбом. Предсердия обычно расширены, при доплеровском исследовании выявляется атрио-вентрикулярная регургитация. Систолическая функция ЛЖ обычно сохранена. При доплер-ЭхоКГ трансмитрального потока выявляются изменения по рестриктивному типу, что типично для стадии фиброза.

При катетеризации сердца выявляется снижение податливости ЛЖ, возникающее вследствие увеличения жесткости миокарда. Также может наблюдаться митральная и трикуспидальная регургитация. Для подтверждения диагноза может потребоваться биопсия эндокарда, однако получение подходящего образца может быть затруднено [1, 2].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Гиперэозинофильные синдромы составляют редкую и разнородную группу заболеваний, определяемых как постоянная и выраженная эозинофилия ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении более 6 идущих друг за другом месяцев), ассоциированная с доказанным повреждением органов, после исключения других причин (аллергических, паразитарных и злокачественных) гиперэози-

нофилии. Распространенность ГЭС в популяции неизвестна. Чаще всего ГЭС развиваются у молодых людей и лиц среднего возраста, однако они встречаются в любой возрастной группе. Сообщалось о более частой распространенности среди лиц мужского пола (4–9:1), однако, вероятнее всего, это может быть связано с тем, что спорадические мутации гемопоэтических стволовых клеток чаще встречаются у мужчин. Эозинофилы повреждают разные органы-мишени, в том числе кожу, сердце, легкие, центральную и периферическую нервную систему. Среди других часто наблюдаемых осложнений – гепато- и/или сплено-мегалия, эозинофильный гастроэнтерит, а также нарушения коагуляции. Недавний прорыв в понимании патогенеза позволил понять, что гиперэозинофилия может развиваться вследствие либо хромосомной делеции 4q12, ведущей к появлению гена слияния FIP1L1-PDGFR (F/P+ вариант), либо вследствие гиперпродукции интерлейкина-5 (ИЛ-5) в результате клональной экспансии Т-клеточной популяции (лимфоцитарный вариант), чаще всего характеризующейся CD3-CD4+ фенотипом.

Постановка диагноза идиопатического ГЭС основывается на выявлении постоянной и выраженной гиперэозинофилии, ответственной за повреждение органов-мишеней, а также на исключении других причин гиперэозинофилии, в том числе аллергических и паразитарных заболеваний, солидных злокачественных новообразований, онкогематологических заболеваний, болезни Churg-Strauss, а также человеческого Т-клеточного лимфотропного вируса. Соответствие этим критериям служит основанием для последовательного патогенетического классифицирования с использованием подходящих цитогенетических и функциональных подходов.

Для классификации больных, отвечающих критериям ГЭС, в настоящий момент в медицинской литературе используются следующие термины:

- FIP1L1-PDGFR (F/P)-ассоциированный ГЭС (F/P+ ГЭС), у больных с клональной гиперэозинофилией вследствие спорадической перестройки хромосом в стволовых клетках гемопоэза, ведущей к слиянию двух генов (FIP1L1 и PDGFR) в области 4q12; лучше всего классифицировать таких больных как пациентов с F/P+ хроническим эозинофильным лейкозом.
- Хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) у больных с доказанной клональностью эозинофилов (в том числе F/P+ вариант), а также у больных с появлением blastov; в некоторых сообщениях отмечается развитие у таких пациентов острого миелоидного и эозинофильного лейкоза.
- Лимфоцитарный ГЭС (Л-ГЭС) у больных с хронической реактивной (поликлональной) гиперэозинофилией, вторичной по отношению к перепроизводству Т-клетками ИЛ-5.
- Миелопролиферативный ГЭС может быть выделен для больных с набором клинических и биологических данных, предполагающих наличие подлежащего миелопролиферативного процесса, ассоциированного с эозинофилией, в отсутствие молекулярных дефектов (в том числе повышение уровня витамина B_{12} в плазме, гепато- и/или сплено-мегалия, анемия и/или тромбоцитопения, циркуляция миелоидных предшественников, диспластических эозинофилов, гиперклеточность костного мозга со сдвигом созревания влево, миелофиброз, повышение уровня триптазы в плазме, реагирование заболевания на иматиниб); иногда этот термин распространяют и на пациентов с известными молекулярными дефектами, в том числе F/P+ ХЭЛ или же другие редкие слияния, вовлекающие ген PDGFR.
- Идиопатический ГЭС с невыявленным патогенезом.
- Эозинофильное поражение, ограничивающееся одним органом, такое как эозинофильный эзофагит, гастроэнтерит, дерматит, пневмония, болезнь Кимура, эозинофильный фасцит и другие.

Такие понятия, как диссеминированное эозинофильное коллагеновое поражение, а также фибропластический эндокардит Леффлера с эозинофилией, использовались ранее для отра-

жения повреждения в конечном органе-мишени вследствие прямого токсического действия эозинофилов у больных с персистирующей гиперэозинофилией, однако к настоящему моменту являются устаревшими.

Клинические проявления ГЭС весьма разнообразны и зависят от того, какой орган инфильтрирован эозинофилами. Повреждение и/или дисфункция органа развиваются в результате высвобождения эозинофилами большого числа разнообразных цитотоксических субстанций, в том числе эозинофильного катионного белка (ЭКБ), главного основного белка (ГОВ), рибонуклеазного эозинофильного нейротоксина (РЭН), окислительных молекул, таких как эозинофильная пероксидаза (ЭПО) и свободные радикалы кислорода, а также ферментов, таких как эластаза и коллагеназа [3]. Эозинофилы также проявляют способность к синтезу липидных медиаторов, в частности, лейкотриенов и простагландинов, вносящих вклад в клиническую картину посредством влияния на тонус гладкой мускулатуры сосудов и бронхов. Кроме того, они способны секретировать цитокины (в том числе провоспалительные цитокины $T \times 1$, $T \times 2$) и хемокины, что делает их еще более сложными участниками иммунного ответа, чем считалось ранее [4]. Эозинофильное воспаление ассоциируется с профиброгенным окружением, так как высвобождение TGF- β активированными эозинофилами ведет к интенсификации синтеза коллагена и отложению экстрацеллюлярного матрикса. Другие медиаторы вызванного эозинофилами ремоделирования тканей находятся в настоящий момент на стадии изучения.

Хотя при ГЭС может быть затронут практически любой орган или ткань, чаще всего (более чем у 50 % больных) клинические осложнения возникают в коже, сердце, легких и нервной системе [5]:

Кожные проявления – частые и неспецифичные, в основном представлены уртикарными высыпаниями и ангионевротическим отеком, эритематозными папулами или узелками, похожими на экзему. У больных с Л-ГЭС такое повреждение является основным клиническим проявлением гиперэозинофилии [6, 7]. У некоторых пациентов с Л-ГЭС отмечались типичные признаки синдрома Гляйха: эпизодически возникающий ангионевротический отек с эозинофилией [7–9]. Возможно появление изъязвлений слизистых, особенно у больных с F/P+ ГЭС [10].

Поражение сердца протекает в три стадии. Ранняя некротическая стадия, протекающая в эндомикарде, часто течет бессимптомно, однако в редких случаях может сопровождаться развитием острой СН. За данным этапом следует тромботическая стадия, во время которой вдоль поврежденного эндокарда в полости камер формируются тромбы, как это и случилось с больной, представленной в описании случая, которые могут стать источником периферических эмболий. В последней, фиброзирующей стадии эндокардиальный фиброз ведет к развитию необратимой рестриктивной кардиомиопатии, а повреждение атрио-вентрикулярных клапанов может привести к острой СН [11]. Эндокардиальный фиброз является самым частым необратимым доброкачественным осложнением F/P+ ГЭС [12].

Неврологические проявления включают в себя симптомы повреждения как центральной (энцефалопатия), так и периферической (полинейропатия) нервной системы. Энцефалопатия проявляется нарушением поведения и когнитивных функций, потерей памяти. Полинейропатия проявляется симметричными и асимметричными нарушениями чувствительности, снижением мышечной силы, а также смешанными нарушениями. В результате периферической эмболии интракардиальными тромбами возможно развитие инсульта и транзиторных ишемических атак. Возможным осложнением гиперкоагуляции, вызванной гиперэозинофилией, является тромбоз интракраниальных вен (продольного и/или латеральных синусов). На настоящий момент не было сообщено ни об одном случае развития неврологических осложнений у больных с Л-ГЭС (в отличие от больных с F/P+ вариантом и больных с идиопатической формой).

Поражение легких представлено спектром проявлений: от хронического сухого кашля и/или бронхиальной гиперреактивности в отсутствие рентгенографической картины до рестриктивного заболевания с инфильтратами в легких.

Последние чаще возникают у больных с F/P+ ГЭС [10]. В редких случаях сообщалось о развитии острогоспитального респираторного дистресс-синдрома. При длительном течении заболевания возможно развитие фиброза.

К гематологическим проявлениям могут быть отнесены анемия, тромбоцитопения, гепатомегалия и спленомегалия, что чаще встречается при F/P+ ГЭС [10, 13]. Умеренная лимфаденопатия чаще всего встречается при Л-ГЭС, что может вызывать подозрение на Т-клеточную лимфому.

Нарушение коагуляции также может наблюдаться при ГЭС. Считается, что хроническая гиперэозинофилия может вызвать повреждение эндотелия сосудов, вызывая периферическую васкулопатию, а также может активировать гиперкоагуляцию напрямую. Особое внимание должно быть уделено наличию подногтевых кровоизлияний, так как у некоторых больных периферический тромбоэмболический феномен может вылиться в окклюзию терминальных сосудов (например, пальцевой некроз) [14].

К желудочно-кишечным симптомам относятся боль в животе, диарея, тошнота и рвота. Могут иметь место эозинофильный гастрит, энтероколит и колит, причем последний может сопровождаться асцитом, если эозинофильные инфильтраты распространяются на глубокие слои стенки кишки. Вышеперечисленные желудочно-кишечные осложнения наблюдаются при всех формах ГЭС, в том числе в случаях с неустановленным патогенезом.

К общим симптомам относят слабость, утомляемость, анорексию, лихорадку, ночные поты, потерю веса, артралгию и миалгию.

Лабораторные данные. Больные с ГЭС представляют собой разнородную группу в соответствии с расхождением лабораторных данных. Общее количество лейкоцитов может быть в пределах нормы или увеличено, абсолютное количество эозинофилов часто значительно превышает $1,5 \times 10^9/л$. В периферической крови, особенно при F/P+ варианте, могут отмечаться многочисленные отклонения, в том числе наличие миелоцитов, тромбоцитопения или тромбоцитоз, а также анемия. Существенное повышение уровня витамина B_{12} в плазме является типичным для F/P+ варианта, особенно типичным оно считается для М-ГЭС (то есть миелопролиферативного заболевания вследствие пока неустановленных дефектов на молекулярном уровне), наряду с вышеупомянутыми гематологическими отклонениями [10, 13]. Высокий уровень IgE и поликлональная гипергаммаглобулинемия являются типичными для Л-ГЭС, хотя и не сужают поиск до этой формы [7].

Диагностика ГЭС в обычных условиях остается затруднительной и требует отправки образцов крови и/или костного мозга в специализированные лаборатории для качественной оценки. На практике кожные проявления в отсутствие повреждений сердца, ассоциированные с повышением уровня IgE и/или поликлональной гипергаммаглобулинемией, должны вызвать подозрение о наличии Л-ГЭС [7]. По этому же принципу спленомегалия, поражение сердца, эрозии слизистых оболочек, повышение уровня витамина B_{12} в плазме, анемия и/или тромбоцитопения, а также наличие миелоидных предшественников в периферической крови типичны для F/P+ ГЭС [10]. Однако ни один из этих признаков не является полностью специфичным для одного варианта заболевания, поэтому требуются дальнейшие изыскания для более точного распределения больных по группам и их лечения. В настоящее время стандартным является выполнение следующих трех тестов: поиск гена слияния F/P с использованием полимеразной цепной реакции с применением обратной транскриптазы (ОТ-ПЦР) и/или метода флуоресцентной гибридизации *in situ* для локуса CHC2 (отсутствие этого локуса является суррогатным маркером F/P-слияния [15]), фенотипирование лимфоцитов и анализ шаблонов перераспределения генов Т-клеточных рецепторов (ТКР). На самом деле, наличие F/P-слияния сразу выделяет группу больных с отдельным вариантом заболевания, отлично реагирующих на лечение ингибитором тирозинкиназы иматинибом. С другой стороны, фенотипирование лимфоцитов в поисках феногенетических абберантных субпопуляций Т-клеток (в основном, CD3-CD4+, CD3+CD4-CD8-

Таблица 1. Дифференциальный диагноз эозинофилии [29]

Паразитозы (стронгилоидоз, описторхоз, миграционная стадия аскаридоза, фасциолез, трихоцефалез, анкилостомоз, клонорхоз, парагонимоз, цистицеркоз, эхинококкоз, шистосомоз, лямблиоз, токсокароз, филяриоз)	Реакция гиперчувствительности немедленного типа, сопровождающаяся выработкой IgG и IgE антител
Бактериальные и вирусные инфекции (инфекционный мононуклеоз, болезнь кошачьих царапин, хламидийная пневмония у детей, инфекционный лимфоцитоз, туберкулез, скарлатина, пневмоцистная инфекция)	Ответ на циркулирующий ИЛ-2 и липополисахарид бактерий
Опухоли (рак щитовидной железы, желудка, легких, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки, яичников, саркома Ходжкина, гипернефрома)	Хемотаксические факторы эозинофилов, цитокины, вырабатываемые опухолью
Аллергические заболевания (аллергический ринит, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, экзема, атопический дерматит), лекарственная аллергия	Реакция гиперчувствительности немедленного типа, осуществляемая тучными клетками по IgE-зависимому механизму
Коллагенозы, системные васкулиты (ревматизм, узелковый периартериит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Дресслера, саркоидоз, эозинофильный фасцит, Churg-Shtrauss)	Анафилактическая дегрануляция тучных клеток и эозинофилов
Прочие (цирроз печени, гипопункция надпочечников, реакция «трансплантат против хозяина», первичные иммунодефицитные состояния)	—

и CD4+CD7-) и анализ шаблонов перераспределения генов ТКР с использованием Southern Blot и ПЦР-амплификации переменных регионов гена ТКР в поисках Т-клеточной клональности достаточно для выявления пациентов с подлежащими Т-клеточными заболеваниями. Однако несмотря на приверженность вышеуказанным рекомендациям, большое число больных останется неклассифицированными. Дополнительные исследования в лабораторных условиях могут помочь отличить миелоидные заболевания от лимфоидных, в том числе: анализ профилей цитокинов в Т-клеточных субпопуляциях, включая эозинофилпоэтические (ИЛ-3 и ГМ-КСФ) цитокины и/или цитокины 2 типа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) [6, 7], измерение уровня триптазы в плазме [10] и цитогенетический анализ с упором на тирозинкиназы [16]. Считается, что уровни ИЛ-5 в сыворотке и плазме имеют небольшое значение для классификации, так как активированные эозинофилы способны производить и секретировать достаточные количества этого цитокина самостоятельно.

Дифференциальный диагноз. Диагноз ГЭС может быть рассмотрен, если тщательное изучение больного с персистирующей гиперэозинофилией не позволило выявить подлежащее заболевание, ведущее к повышению уровня эозинофилов. В большинстве случаев диагностический алгоритм приведет к констатации аллергического заболевания или паразитоза (табл. 1). К остальным, более редким причинам гиперэозинофилии относятся онкологические заболевания, системные васкулиты, болезни соединительной ткани, инфекционные заболевания, болезни кожи, эндокринные болезни, метаболические заболевания.

Кроме того, важно помнить, что появление гиперэозинофилии может быть связано с применением следующих препаратов: аминосалициловой кислоты, хлорпропамида, эритромицина, имипрамина, L-триптофана, метотрексата, нитрофурантоина, прокарбазина, сульфаниламидов, пенициллина [17].

У некоторых больных с гиперэозинофилией и не выявленными при тщательном обследовании подлежащими заболеваниями имеется характерная картина болезни, при которой поврежден только один орган или только одна ткань. Среди данных идиопатических эозинофил-опосредованных тканей-специфичных заболеваний многие были выведены из-под диагноза ГЭС в отдельные заболевания, отражая их особенность рецидивировать только в изначально поврежденном органе и отсутствие других осложнений гиперэозинофилии. Примерами таких заболеваний являются эозинофильный гастроэнтерит, хроническая эозинофильная пневмония (или болезнь Каррингтона), эозинофильный фасцит, эозинофильный целлюлит (Wells' синдром), эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией (или болезнь Гляйха), а также болезнь Кимуры.

Однако пока невозможно заранее сказать, разовьется ли у данного конкретного больного полиорганное поражение при наличии повреждения одного органа на момент проведения оценки. Поэтому такие заболевания были оставлены в группе ГЭС [18]. Кроме того, с развитием знаний о патогенезе, с пониманием механизмов развития этих заболеваний существующие классификации изменятся так, как это произошло с больными с эпизодическим ангионевротическим отеком, у части из которых была обнаружена CD3-CD4+ субпопуляция Т-лимфоцитов, идентичная обнаруживаемым при Л-ГЭС при изолированном эозинофильном дерматите (или экземе).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Topol EJ, Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2002.
2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 2007.
3. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147–174.
4. Desreumaux P, Capron M. Eosinophils in allergic reactions. *Curr Opin Immunol.* 1996;8 (6):790–795.
5. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 1994;83 (10):2759–2779.
6. Simon HU, Plotz SG, Dummer R, Blaser K. Abnormal clones of T cells producing interleukin-5 in idiopathic eosinophilia. *N Engl J Med.* 1999;341 (15):1112–1120.
7. Roufosse F, Schandene L, Sibille C et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol.* 2000;109 (3):540–548.
8. Morgan SJ, Prince HM, Westerman DA et al. Clonal T-helper lymphocytes and elevated IL-5 levels in episodic angioedema and eosinophilia (Gleich's syndrome). *Leuk Lymphoma.* 2003;44 (9):1623–1625.
9. Zenone T, Felman P, Malcus C, Durieu I, Durand DV. Indolent course of a patient with hypereosinophilic syndrome associated with clonal T-cell proliferation. *Am J Med.* 1999;107 (5):509–511.
10. Klion AD, Noel P, Akin C et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood.* 2003;101 (12):4660–4666.
11. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, Ferrans VJ, Gralnick HR, Bjornson BH. NIH conference. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiologic, and therapeutic considerations. *Ann Intern Med.* 1982;97 (1):78–92.
12. Klion AD, Robyn J, Akin C et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood.* 2004;103 (2):473–478.
13. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, Herregods MC, Van Hoof A, Selleslag D, Roufosse F, Maerevoet M, Verhoef G, Cools J, Gilliland DG, Hagemeijer A, Marynen P. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRα (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia.* 2004;18 (4):734–742.
14. Liapis H, Ho AK, Brown D et al. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome. *Kidney Int.* 2005;67 (5):1806–1811.
15. Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFRα fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood.* 2003;102 (9):3093–3096.
16. Score J, Curtis C, Waghorn K et al. Identification of a novel imatinib responsive KIF5B-PDGFRα fusion gene following screening for PDGFRα overexpression in patients with hypereosinophilia. *Leukemia.* 2006;20 (5):827–832.
17. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D. Harrison's principles of internal medicine, thirteenth edition, companion handbook, McGraw-Hill Inc., New York, 1994 – p. 833.
18. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 2007.