

ЕОЗИНОФІЛЬНІ ХВОРОБИ: ПОГЛЯД АЛЕРГОЛОГА ТА КЛІНІЧНОГО ІМУНОЛОГА

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Еозинофільні хвороби – це гетерогенні стани з підвищеною кількістю еозинофілів у крові та/або тканинах, що уражають кілька систем органів через аномалії в регуляції кількості й активації еозинофілів. Ці розлади охоплюють поширені респіраторні хвороби, як-от еозинофільна астма, хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСНП), менш поширені еозинофільні гастроінтестинальні захворювання (ЕГІЗ) і рідкісні еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (ЕГПА) та гіпереозинофільний синдром (ГЕС) (рис. 1).

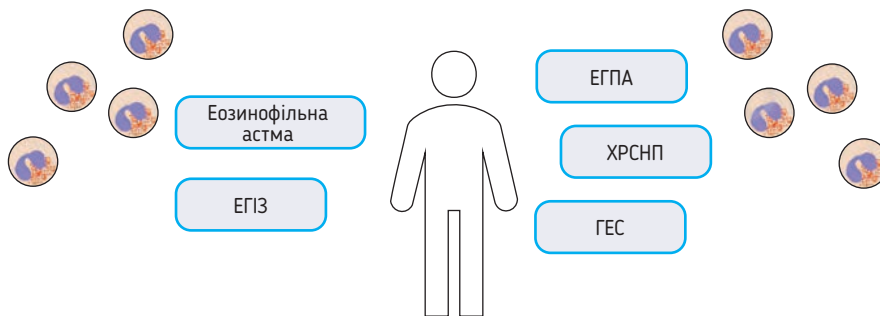


Рис. 1. Спектр еозинофільних захворювань: погляд алерголога

ДІАГНОСТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ЕОЗИНОФІЛІЇ

Еозинофілія крові може бути абсолютною ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$), відносною ($>6\%$) або комбінованою ($>0,5 \times 10^9/\text{л}$ і $>6\%$). Абсолютну поділяють на легку еозинофілію ($0,5\text{--}1,49 \times 10^9/\text{л}$), помірну гіпереозинофілію – ГЕ ($1,5\text{--}5,0 \times 10^9/\text{л}$) і тяжку ГЕ ($>5,0 \times 10^9/\text{л}$). Діагностичний підхід до еозинофільних синдромів починається з поділу на первинні та вторинні (реактивні) стани (табл. 1).

Еозинофільні розлади є численними та мають різну етіологію. Рідкісні хвороби, пов'язані з еозинофілією, включають сімейну еозинофілію, гіпер-IgE-синдром, синдром Оменна, епізодичний ангіоневротичний набряк з еозинофілією (синдром Глейха), а також синдром еозинофілії та міалгії. Докладний анамнез подорожей і тестування на паразитарні інвазії є важливими для визначення інфекційної етіології. Підвищення рівня IgE є неспецифічною ознакою, яка здебільшого спостерігається при реактивних станах (інфекційні, алергічні, васкуліт і лімфоцитарний варіант ГЕС). Додаткові

лабораторні дослідження й візуалізаційні тести можуть знадобитися з огляду на анамнез, симптоми та результати фізичного огляду. Діагностичне обстеження в разі стійкої еозинофілії або нез'ясованої ГЕ підсумовано на рисунку 2.

СПЕКТР ЕОЗИНОФІЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ: ПОГЛЯД АЛЕРГОЛОГА

Еозинофіли беруть участь у широкому спектрі гомеостатичних процесів і патологічних станів.

Еозинофільна астма та ХРСНП

Більш як половина хворих на астму мають запалення 2-го типу з вивільненням інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), ІЛ-5 й ІЛ-13 і підвищеним рівнем сироваткового IgE або еозинофілів крові та мокротиння. Еозинофілію крові було ідентифіковано як фармакодинамічний і прогностичний біомаркер відповіді на біологічні препарати, як-от меполізумаб, бенралізумаб або дупілумаб, у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Моноклональні антитіла проти IgE (омалізумаб) ефективні в пацієнтів із симптоматичною

ТАБЛИЦЯ 1. Еозинофілія, ГЕ та типи ГЕ

Стан	Визначення/особливості
Еозинофілія крові	Кількість еозинофілів від 0,5 до $1,5 \times 10^9/\text{л}$
ГЕ	Кількість еозинофілів $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ двічі з інтервалом в 1 місяць та/або тканинна еозинофілія
ГЕС	ГЕ крові та пошкодження або дисфункція органів, спричинені тканинними еозинофілами
Сімейна (спадкова) ГЕ	Виявляється в дитинстві й іноді асоціюється з імунodefіцитами
ГЕ невідомого значення	Без сімейної кластеризації, без основної патології, без молекулярних (генетичних) аномалій, без пошкодження органів
Первинна ГЕ	Спричинена клональними неопластичними еозинофілами
Вторинна (реактивна) ГЕ	Неклональна еозинофілія, спричинена надмірною продукцією цитокінів
Можливі причини вторинної еозинофілії	Інфекції, паразити, алергія/атопія, стани гіперчутливості, медикаментозні реакції, ЕГПА, алергічний бронхолегеневий аспергільоз, метаболічні розлади, гематологічні розлади, ЕГІЗ, рідкісні хвороби

алергічною астмою, які мають підвищений рівень IgE або сенсibiliзацію до багаторічних алергенів (як от пилові кліщі та пліснява). Терапія за допомогою тезепелумабу, спрямована проти тимічного стромального лімфопоетину (ТСЛП), полегшує перебіг астми незалежно від стану біомаркерів.

ХРСНП – хронічна запальна хвороба слизової оболонки носа та пазух з гетерогенною патофізіологією, яка триває щонайменше 12 тижнів і є частим супутнім станом у пацієнтів з тяжкою еозинофільною астмою. Їй притаманне запалення 2-го типу з підвищенням рівнів ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13, інфільтрацією тканин еозинофілами, лімфоцитами, базофілами й опасистими клітинами. Розвиток респіраторних захворювань, зумовлених нестероїдними протизапальними препаратами, часто опосередкований комбінацією чинників, включаючи порушення регуляції імунної відповіді ТСЛП, активацію опасистих клітин цистеїніллейкотрієнами й ІЛ-33. Для лікування ХРСНП схвалені дупіумаб, омалізумаб і меполізумаб.

Первинні ЕГІЗ

ЕГІЗ – це гетерогенна група хвороб, які характеризуються еозинофільною інфільтрацією й органною дисфункцією шлунково-кишкового тракту, що виникають за відсутності вторинних причин, наприклад прийому ліків, паразитарних інфекцій і васкулітів, або первинного ГЕС. ЕГІЗ класифікують відповідно до залученого сегмента шлунково-кишкового тракту: еозинофільний езофагіт (ЕоЕ), еозинофільний гастрит, еозинофільний ентерит і еозинофільний коліт (табл. 2). Серед цих розладів ЕоЕ є найпоширенішим, а коліт – найрідкіснішим і менш відомим. ЕоЕ пов'язаний з підслизовим фіброзом, який призводить до стенозу стравоходу.

ЕоЕ має Th2-хелперний патогенез і вважається останнім кроком прогресування atopічної мультиморбідності після екземи, IgE-опосередкованої харчової алергії, астми й алергічного риніту.

Для лікування ЕоЕ застосовують інгібітори протонної помпи (ІПП), місцеві стероїди й елімінаційну дієту. Для лікування рефрактерного до ІПП ЕоЕ



Рис. 2. Діагностичне обстеження при персистивній еозинофілії

Примітка. КТ – комп'ютерна томографія.

схвалено дупілумаб. Елімінаційні дієти відіграють важливу роль у лікуванні ЕоЕ. Більшість пацієнтів з ЕоЕ мають один або два харчові тригери (зазвичай молоко та пшениця), а отже, дієти передбачають спочатку меншу кількість виключених продуктів у так званих елімінаційних дієтах двох продуктів, або 2-ПЕД. Підхід «знизу вгору» пов'язаний з меншим дефіцитом мікро- та макроелементів. Якщо через 8-12 тижнів клініко-гістологічної відповіді не отримано, встановлюються суворіші 4-ПЕД з виключенням попередніх двох категорій та яєць і сої або 6-ПЕД з виключенням додатково моллюсків і горіхів.

Еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом

ЕГПА, раніше відомий як синдром Чарджа – Стросс, є рідкісним васкулітом дрібних судин, який виникає в пацієнтів з астмою й еозинофілією та характеризується тканинною еозинофілією, некротичним васкулітом і еозинофільним гранулематозним запаленням. Клінічний фенотип ЕГПА досить неоднорідний з ознаками васкуліту, зокрема гломерулонефриту, периферичної нейропатії та пурпури, еозинофільним ураженням серця й гастроентеритом. Астма та хвороби вуха/горла трапляються в >90% і 60-80% пацієнтів з ЕГПА відповідно.

ТАБЛИЦЯ 2. Характеристика ЕГІЗ

	Еозинофільний езофагіт	Еозинофільний гастрит/ентерит	Еозинофільний коліт
Поширеність	Від 0,5 до 1 на 1000	6,3 та 8,4 на 100 000	3,3 на 100 000
Діагностичні критерії – внутрішньоепітеліальний еозинофільний інфільтрат	≥15 еоз у п/з мікроскопа принаймні з двох ділянок (дистальний, середній або проксимальний відділи стравоходу)	≥30 еоз у п/з у ≥5 п/з або ≥70 еоз у п/з у ≥3 п/з (шлунок); ≥52 еоз у п/з (дванадцятипала кишка); ≥56 еоз у п/з (клубова кишка)	≥100 еоз у п/з (сліпа / висхідна ободова кишка); ≥84 еоз у п/з (поперечна / низхідна ободова кишка); ≥64 еоз у п/з (сигма / пряма кишка)
Клінічні особливості	Блювання, біль в епігастральній ділянці / грудній клітці, дисфагія, застрягання шматків їжі у стравоході	Ураження слизової оболонки: блювання, біль у животі, діарея, мальабсорбція, ентеропатія зі втратою білка, залізодефіцитна анемія, затримка розвитку (діти), мелена. Ураження м'язового шару: симптоми обструкції, диспепсія. Ураження серозної оболонки: еозинофільний асцит	Біль у животі, діарея, втрата ваги, анорексія
Ендоскопічні особливості	- Повздовжні складки (борозни) - Стриктури - Кільця слизової оболонки - Білуваті папули - Поліпи	Мікровузлики	- Еритема[#] - Втрата васкуляризації[#] - Лімфонодулярна гіперплазія
Гістопатологічні особливості	Еозинофільне запалення, еозинофільний абсцес, еозинофілія поверхневого шару, гіперплазія базальної зони, розширені міжклітинні простори, дискератоз епітелію, фіброз власної пластинки	- Еозинофільне запалення в різних шарах - Згладженість ворсин	Еозинофільний криптит / абсцеси крипт, аномалії архітектури крипт, збільшення інтраепітеліальних еозинофілів та еозинофілів у м'язовій, слизовій і підслизовій оболонках

Лабораторні показники

Еозинофілія периферичної крові¹

Диференційні діагнози	- Інфекція - ГЕС - Новоутворення - СЗСТ/СС - Васкуліт дрібних судин - Реакція на ліки	- Інфекція - ГЕС - Целиакія - Хвороба Крона - СЗСТ/СС - Васкуліт дрібних судин - Системний мастоцитоз - Реакція на ліки	- Інфекція - ГЕС - Виразковий коліт - Хвороба Крона - СЗСТ/СС - Васкуліт дрібних судин - Системний мастоцитоз - Реакція на ліки
Асоціація з алергічними розладами	+++	++	+
Переважає алергічний фенотип	IgE, Т-клітини	IgE, Т-клітини	Т-клітини
Еволюція	Стеноз стравоходу, якщо його не лікувати	Можлива ремісія хвороби в дитячому віці	Доброякісний перебіг у немовлят
Терапевтичні варіанти	- Елементарна дієта, 6-, 4- і 2-ПЕД - Місцеві глюкокортикоїди - Дупілумаб	- Елементарна дієта - Місцеві та системні глюкокортикоїди	- Елементарна дієта - Місцеві та системні глюкокортикоїди

Примітки. СЗСТ – системні захворювання сполучної тканини; СС – системна склеродермія; ПЕД – продукти елімінаційної дієти; еоз у п/з – еозинофіли в полі зору.

¹ Не є загальноприсутньою ознакою. ² Тканинна еозинофілія зазвичай не виявляється. [#] Головним чином присутній у прямій кишці, але можливе поширення на всю товсту кишку.

ТАБЛИЦЯ 3. Клінічні варіанти ГЕС

Варіанти ГЕС	Особливості
Мієлоїдний ГЕС	Внутрішній дефект еозинофільно-комітованих неопластичних клітин-попередників унаслідок мутацій
Лімфоцитарний ГЕС	Клональні Т-лімфоцити, що продукують ІЛ-3 й ІЛ-5, які стимулюють ріст, диференціювання та виживання еозинофілів
Перехресний ГЕС	Форми, що накладаються на інші хвороби (ЕГПА, ЕГІЗ, IgG ₄ -залежні хвороби)
Асоційований ГЕС	Унаслідок вторинної причини, як-от реакції на ліки, інфекції, новоутворення, імунологічні розлади
Сімейний ГЕС	Сімейні форми з автосомно-домінантним успадкуванням
Ідіопатичний ГЕС	Нез'ясований ГЕС після виключення паразитарних, медикаментозних, запальних, паранеопластичних та інших причин

ТАБЛИЦЯ 4. Клінічні прояви ГЕС

Залучення	Клінічні особливості
Шкірне	Свербіж, екзема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, були, виразки кінцівок або слизових оболонок, осколкові крововиливи, фасцит, ліведо, пурпура
Легеневе	Астма, бронхіоліт, бронхіт, бронхоектази, інтерстиційна патологія легень
Серцеве	Міокардит, перикардит, патологія клапанів, ендоміокардіальний фіброз, дилатаційна кардіоміопатія, коронарний вазоспазм
Неврологічне	Ішемічна цереброваскулярна хвороба, периферична нейропатія, мієліт
Травне	Еозинофільні езофагіт, гастрит, ентерит, коліт, асцит і холангіт
Судинне	Артеріальний та/або венозний тромбоз. Васкулопатія, подібна до облітерувального тромбангіїту, або еозинофільний васкуліт
Ревматологічне	Артрит, теносиновіт, міозит

Історично лікування ЕГПА проводиться пероральними кортикостероїдами з додаванням імуносупресантів або без них, також для лікування ЕГПА було схвалено меполізумаб.

Гіпереозинофільний синдром

ГЕС визначається наявністю тривалої ГЕ крові (>1,5×10⁹/л) або тканинної ГЕ й опосередкованим еозинофілами ураженням органів або тканин. ГЕС є рідкісним захворюванням і поділяється на клінічні варіанти (табл. 3).

ГЕС є дуже тяжким станом з неспецифічними симптомами (втома, лихоманка, втрата ваги, міалгія) та багатоорганими ураженнями. Основні клінічні прояви ГЕС узагальнено в таблиці 4.

Лікування ГЕС передбачає глюкокортикоїдну терапію на додаток до лікування основних причин, якщо їх можна визначити, а також меполізумаб при ідіопатичному ГЕС.

ВИСНОВКИ

Нерегульоване запалення Т2 може розвинутися в епітеліальних бар'єрах (дихальних шляхах, кишківнику, шкірі) в схильних осіб у відповідь на різні антигени, відмінні від паразитів або гельмінтів: алергени, мікроорганізми, забруднювальні речовини. Дисрегульована Т2 відповідь призводить до таких захворювань, як еозинофільна астма, риніт/риносинусит, ЕГІЗ, ЕГПА та ГЕС, для котрих замість алергічних розладів розлади Т2 були би прийнятнішим визначенням.

Література

Marra A.M., Rossi C.M., Piga M.A., Moroncini G., Bilò M.B. Eosinophil-associated diseases: the allergist's and clinical immunologist's perspective. Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol. 2024; 56 (5): 195-209. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.339.