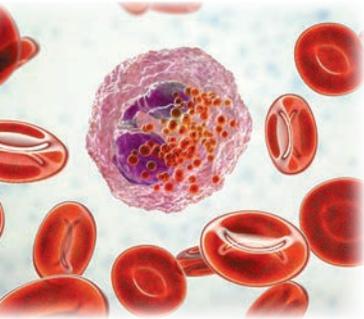


ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИМ СИНДРОМОМ*

Частина 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок



Еозинофіли – це термінально диференційовані лейкоцити з цитоплазматичними гранулами, які містять біологічно активні молекули: еозинофілпероксидазу, еозинофільний катіонний білок, основний базовий білок і декілька цитокінів, зокрема трансформувальний фактор росту- β . Еозинофіли утворюються в кістковому мозку з мультипотентних гемопоетичних стовбурових клітин, які перетворюються на попередники еозинофілів, котрі диференціюються в зрілі клітини. Зрілі еозинофіли залишають кістковий мозок і потрапляють у кров, де циркулюють приблизно 1 день, після чого мігрують у тканини: слизові оболонки

травного тракту, тимус, селезінку, лімфатичні вузли та матку. В інших здорових тканинах та органах людини еозинофіли зазвичай не трапляються. Щодо функції, то еозинофіли значною мірою сприяють захисту господаря від зовнішніх патогенів, але останнім часом їх пов'язують з регуляцією ремоделювання та фіброзу тканин, а також з регуляцією інших імунних реакцій.

Еозинофілія визначається як підвищений рівень еозинофілів у периферичній крові, що спостерігається при кількох запальних і реактивних станах. У нормі абсолютна кількість еозинофілів (АКЕ) в периферичній крові становить $(0,05-0,5) \times 10^9/\text{л}$; в аспіратах кісткового мозку на зрілі еозинофіли припадає 1-6%.

За класифікацією еозинофільних розладів Міжнародної кооперативної робочої групи з еозинофільних розладів (ICOG-EO) 2011 року з переглядом 2022 року, АКЕ $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ визначають як еозинофілію, АКЕ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ – як гіпереозинофілію (ГЕ). Своєю чергою, за ступенем підвищення АКЕ виділяють легку еозинофілію, помірну та тяжку ГЕ: $(0,5-1,49) \times 10^9/\text{л}$; $(1,5-5,0) \times 10^9/\text{л}$ і $>5,0 \times 10^9/\text{л}$ відповідно. За тривалістю еозинофілія класифікується на епізодичну, тимчасову та стійку (персистивну). Єдиних критеріїв для визначення стійкої еозинофілії немає: 1) АКЕ $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ упродовж ≥ 6 місяців (Chusid M.J. et al., 1975); 2) АКЕ $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ упродовж ≥ 4 тижнів (Khoury J.D. et al., 2022); 3) АКЕ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, зареєстрована принаймні двічі впродовж щонайменше 2 тижнів (Робоча конференція з еозинофільних розладів і синдромів; Відень, 2021).

Виявлення основної причини транзиторної ГЕ та підтипу гіпереозинофільного синдрому (ГЕС) має вирішальне значення для вибору найбільш відповідного лікування й оптимальної тактики подальшого спостереження. Після першого виявлення ГЕ

потреба в лікуванні або застосуванні стратегії «спостереження й очікування» завжди ґрунтується на клінічних симптомах і потенційному ураженні органів унаслідок еозинофілії. Отже, менеджмент має визначатися індивідуально.

Критерієм тканинної ГЕ є принаймні одна з таких умов: 1) еозинофіли становлять $>20\%$ усіх ядерних клітин у зрізах кісткового мозку; 2) патолог задокументував масивну еозинофільну інфільтрацію тканин порівняно з «нормальними фізіологічними діапазонами»; 3) імунофарбування виявляє виражене позаклітинне відкладення білків, що походять від еозинофілів.

Персистивна ГЕ може асоціюватися з інфільтрацією органів і тканин, що призводить до їх пошкодження, спричиненого вивільненням молекул – ефektorів еозинофілів. Пов'язане з ГЕ пошкодження органів-мішеней асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю. ГЕ без ознак ураження органів-мішеней класифікують як ГЕ невідомого значення (ГЕ_{нз}).

ГЕ з ураженням органів, спричиненим еозинофільною інфільтрацією, визначають як ГЕС – гетерогенну групу рідкісних захворювань, які важко діагностувати та лікувати. Значні досягнення у виявленні генетичних змін, що лежать в основі ГЕ, сприяли виявленню нових варіантів ГЕС; отже, їх класифікація потребує постійного оновлення.

* Скорочений огляд заяви Італійського товариства алергії, астми та клінічної імунології (SIAAIC).

Метою заяви SIAAIC є огляд оновлених визначень і класифікацій ГЕ та ГЕС і принципів їх ведення від діагностики й оцінювання ураження органів до вибору лікування. Основна увага приділяється первинному й ідіопатичному ГЕС (ГЕС₁).

ВИЗНАЧЕННЯ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ГЕС

Попередні спроби класифікації ГЕС підсумовано в таблиці 1. Більшість авторів виділяють первинну (клональну), вторинну (реактивну) й ідіопатичну ГЕ, коли причина не встановлена. Найчастіше трапляється вторинна ГЕ, причинами якої можуть бути алергічні хвороби, імунодефіцитні стани, інфекції, ендокринні розлади, лейкомії, лімфоми та солідні пухлини.

Робоча група SIAAIC мала на меті створити легку для розуміння класифікацію, яка загалом відображає клінічну картину, основні механізми та потенційне значення різних гіпереозинофільних розладів. На відміну від інших класифікацій, SIAAIC розмежовує ГЕ та ГЕС, оцінюючи потенційну еволюцію гіпереозинофільних розладів у бік ГЕС. Перехресний синдром (overlap) і реактивні гіпереозинофільні розлади є окремими підгрупами. Фактично overlap стосується поєднання ГЕ з визначеним станом, не пов'язаним з ГЕ, але з хронічним перебігом з потенційним поліорганним тягарем. Натомість вторинні ГЕ виникають у відповідь на специфічний тригер (алергени або патогени) та зазвичай характеризуються ураженням одного органа. Щоб виділити клональний фон і потенційну еволюцію, лімфоцитарний підтип відокремлено від реактивних форм ГЕС.

ТАБЛИЦЯ 1. Класифікація гіпереозинофільного синдрому[†]

Автор, рік публікації	Субкласифікація ГЕС	
Valent P. та ін., 2023	• Ідіопатичний • Первинний (неопластичний)	• Вторинний (реактивний) • Сімейний
Shomali W. та ін., 2022	• Сімейний (спадковий) • Первинний (клональний/неопластичний)	• Вторинний (реактивний) • Ідіопатичний
Leru P.M. та ін., 2019	• Вторинний (реактивний) • Неопластичний • Мієлопроліферативний • Лімфоцитарний	• Сімейний • Ідіопатичний • Перекриття (overlap)* • Асоційований** • З ураженням єдиного органа
Valent P. та ін., 2012	• Ідіопатичний • Первинний (неопластичний) • Вторинний (реактивний)	• Сімейний • Рідкісні синдроми, що супроводжуються ГЕ [†]
Fletcher S. та ін., 2007	• Реактивний • Клональний	• Ідіопатичний
Simon D. та ін., 2007	• Внутрішні еозинофільні розлади	• Зовнішні еозинофільні розлади
Klion A.D. та ін., 2006	• Мієлопроліферативний варіант • Лімфоцитарний варіант • Сімейний	• Невизначений • Перехресний синдром* • Асоційований**

Примітки. [†] До гіпереозинофільних станів належать епізодичний ангіоневротичний набряк та еозинфілія (синдром Глейха), еозинфілія гранулематоз із поліангіїтом, синдром еозинфілії міалгії, синдром Оменна та синдром гіпер-IgE. *Неповні критерії; очевидне обмеження на певні тканини/органи. **Периферична гіпереозинфілія у зв'язку з визначеним діагнозом.

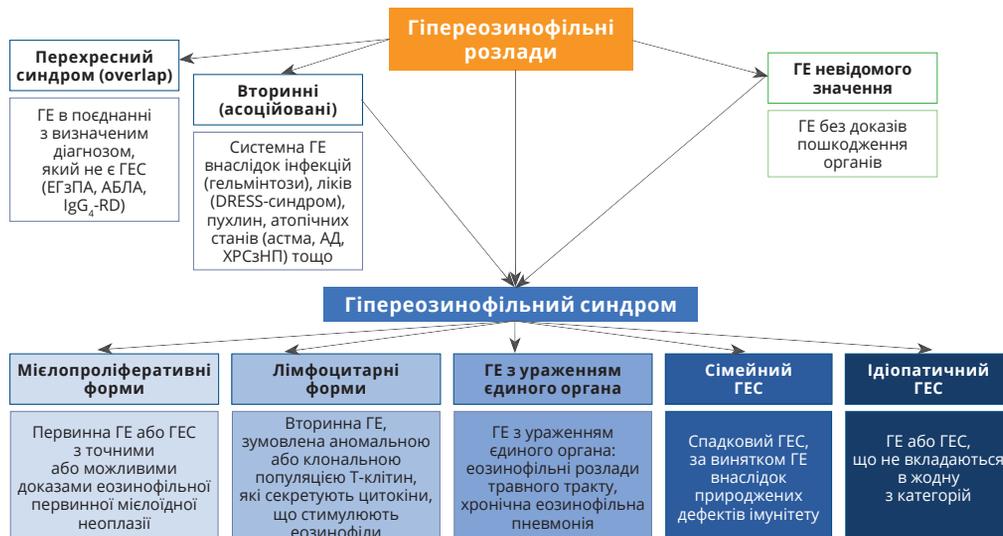


Рис. 1. Класифікація гіпереозинофільних розладів, запропонована SIAAIC

Примітки. АБЛА – алергічний бронхолегеневий аспергілез; АД – atopічний дерматит; ЕГзПА – еозинфілія гранулематоз із поліангіїтом; ХРСЗНП – хронічний риносинусит з носовими поліпами; DRESS – медикаментозний висип з еозинфілією та системними симптомами.

ДІАГНОСТИКА

Симптоми та тяжкість хвороби в різних пацієнтів з еозинофілією значно відрізняються. Цікаво, що клінічні прояви ГЕ можуть бути однаковими незалежно від причини. На першому етапі діагностичного обстеження підтверджується наявність ГЕ. Надалі обстеження зосереджується на визначенні етіології ГЕ. Початкова оцінка має враховувати сімейні особливості, оскільки вкрай рідко можлива сімейна ГЕ. Наявність або відсутність реактивного процесу встановлюється на підставі клінічних і лабораторних ознак. Якщо підтверджено реактивну ГЕ (ГЕ_р), подальші зусилля спрямовуються на виявлення специфічного причинного стану (запалення, інфекція, пухлина, гіперчутливість до ліків), адже лікування ГЕ_р переважно спрямоване на лікування основного захворювання. У разі виявлення первинної клональної ГЕ вкрай важливо визначити основне гематологічне новоутворення. Пацієнтам без супутнього реактивного стану й ознак клональності попередньо встановлюється діагноз ГЕ_{нз} і призначається ретельне спостереження впродовж певного часу з акцентом на виявлення ураження органів. Для оцінки ураження органів обстеження розширюється (рис. 2). Пацієнтам з ураженням органів, пов'язаним з ГЕ, встановлюється діагноз ГЕС.

■ Виключення вторинної ГЕ

Завжди слід виключати вторинні причини еозинофілії, адже їх усунення або лікування основної хвороби визначає менеджмент у таких випадках.

Серед вірусних і бактерійних інфекцій легка еозинофілія переважно трапляється при туберкульозі та ВІЛ-інфекції, особливо за наявності паразитарних або грибкових ускладнень. Натомість ГЕ асоціюється з гельмінтозами або грибковими інфекціями. Інфекція, спричинена *Strongyloides stercoralis* – гельмінтом, що передається через ґрунт, поширена в усьому світі, може зумовлювати дискомфорт у животі або залишатися цілковито безсимптомною в хронічній стадії. З тяжкою ГЕ асоціюються паразитарний міозит, спричинений *Trichinella* та *Sarcocystis*, інфекції, зумовлені анкілостомами та *Toxocara canis*; легеневі інфекції, спричинені грибом *Coccidioides immitis* або гельмінтами *Paragonimus* і *Dirofilaria immitis*. Покрита кіркою короста та розриви ехінококових кіст іноді провокують еозинофілію. Гельмінт *Anisakis simplex*, який зазвичай потрапляє в організм із сирою рибою, може спричинити біль у животі та кропив'янку; в разі кропив'янки іноді можлива еозинофілія, хоча в більшості випадків шлунково-кишкового анізакідозу еозинофілія відсутня; описано декілька випадків збільшення кількості еозинофілів в асцитичній рідині в пацієнтів з кишковим анізакідозом, а також у плевральній рідині в пацієнта з легневим анізакідозом.



Рис. 2. Алгоритм подальших обстежень після виявлення гіпереозинофілії крові, що вказує на ГЕС

Примітки. ANA – антинуклеарні антитіла; ANCA – антинуклеарні антитіла до нейтрофілів; FGFR1 – рецептор-1 фактора росту фібробластів; FIP1L1 – фактор, що взаємодіє з PAPA та CPSF1; JAK2 – Янус-кіназа-2; PDGFRA – рецептор-а фактора росту тромбоцитів; КТ – комп'ютерна томографія; МРТ – магнітно-резонансна томографія; ¹⁸FДГ-ПЕТ – позитронно-емісійна томографія з фтор-18-флуородезоксиглюкозою; СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

Частою причиною ГЕ є гіперчутливість до ліків. Прояви медикаментозно індукованої ГЕ дуже варіабельні: від ураження одного органа до декількох систем. Загалом застосування антибіотиків (β-лактами, хінолони) асоціюється з безсимптомною еозинофілією. Прикладом ураження одного органа є інтерстиційний нефрит. Поява макулопапульозного висипу можлива при застосуванні β-лактамних антибіотиків, сульфаніламідних протимікробних засобів, алопуринолу, протиепілептичних препаратів, діуретиків і нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). За наявності лихоманки, гепатиту та морбіліформного висипу слід підозрювати DRESS-синдром, який можуть спричинити протиепілептичні засоби, β-лактами, хінолони, НПЗП, протитуберкульозні засоби, алопуринол.

Ключові висновки

- Вторинну ГЕ можуть спричинити певні інфекції або ліки.
- Паразитарні інфекції (гельмінтози) найчастіше асоціюються з ГЕ.
- Медикаментозно індукована ГЕ іноді призводить до відтермінованої реакції гіперчутливості, потенційно небезпечної для життя (DRESS-синдром).

■ **Неопластична ГЕ**

Декілька гематологічних злоякісних новоутворень можуть зумовити ГЕ або бути причиною вторинних ГЕ/ГЕС, що характеризується розширенням еозинофільного ряду через надмірне утворення інтерлейкіну-5 (ІЛ-5) за відсутності змін геному. Геномні перебудови притаманні первинним ГЕ/ГЕС, які класифікують на гематологічні злоякісні новоутворення, що призводять до клональної або поліклональної еозинофілії. Перша категорія охоплює гостру мієломоноцитарну лейкемію з еозинофілією та хронічну мієлоїдну лейкемію.

Гостра мієломоноцитарна лейкемія з еозинофілією (раніше FAB M4Eo) є рідкісною формою гострої мієлобластної лейкемії, що характеризується аномаліями 16-ї хромосоми [(inv(16)(p13.1q22) або t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11]. Симптоми хвороби зумовлені панцитопенією (анемія, інфекції через лейкопенію, кровотечі внаслідок тромбоцитопенії), а не збільшенням кількості незрілих еозинофілів у крові.

Хронічна мієлоїдна лейкемія – мієлопроліферативне новоутворення, що характеризується наявністю Філадельфійської хромосоми та конститутивно активною тирозинкіназою BCR-ABL1; характеризується збільшенням кількості циркулювальних нейтрофілів, мієлоїдних попередників, базофілів та еозинофілів. У цьому випадку еозинофіли зрідка

переважають над нейтрофілами та не асоціюються зі специфічними симптомами.

До гематологічних злоякісних новоутворень, що призводять до поліклональної еозинофілії, відносять Т-клітинні та В-клітинні лімфоми, В-клітинну гостру лімфобластну лейкемію й системний мастоцитоз. Навіть після хіміотерапії Т-клітинна лімфобластна лімфома, Т-клітинна лейкемія / лімфома дорослих і ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома асоціюються з вторинною та поліклональною периферичною еозинофілією в 30% пацієнтів. Обидва варіанти шкірної Т-клітинної лімфоми (синдром Сезарі, грибоподібний мікоз) асоціюються з підвищеним сироватковим рівнем ІgE й еозинофілією у 20% пацієнтів. Визначення клональності Т-клітинних рецепторів при виявленні еозинофілії корисне для діагностики невідомих Т-клітинних лімфом. В-клітинні годжкінські та негоджкінські лімфоми зазвичай асоціюються з поліклональною тканинною еозинофілією, але еозинофілія периферичної крові здебільшого є легкою. При В-клітинних гострих лімфобластних лейкеміях виникнення поліклональної еозинофілії в периферичній крові є рідкісним явищем і зазвичай асоціюється з транслокацією t(5;14). Еозинофілія може передувати появі клінічних проявів. Причиною системного мастоцитозу є клональна проліферація тучних клітин з мутацією D816V гена *c-KIT*. Хвороба характеризується системним або алергічним ураженням шкіри (пігментна кропив'янка), селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, кісток і кісткового мозку. Вторинна та поліклональна еозинофілія в периферичній крові трапляється у 20% пацієнтів.

Солідні пухлини також можуть асоціюватися з поліклональною еозинофілією як своєрідним епіфеноменом, зокрема аденокарциноми легень, шлунка та товстої кишки, а також плоскоклітинні карциноми (шкіра, носоглотка, сечовий міхур, шийка матки, піхва, член, молочна залоза). Поліклональна еозинофілія зазвичай випереджує клінічні прояви вказаних солідних пухлин.

■ **Молекулярна діагностика гематологічних новоутворень**

На клональну природу персистивної ГЕ вказують: 1) клінічні характеристики (гепатомегалія, спленомегалія); 2) лабораторні зміни (цитопенія, тромбоцитоз, поліцитемія, моноцитоз, базофілія, підвищений рівень вітаміну B₁₂ та/або триптази в сироватці крові); 3) неможливість нормалізувати кількість еозинофілів у крові за допомогою системних кортикостероїдів. Принципи діагностики гематологічних новоутворень, які асоціюються з еозинофілією, підсумовує таблиця 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Принципи діагностики гематологічних новоутворень, пов'язаних з еозинofilією

Стан	Діагностичні інструменти та клінічне значення
Мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення з еозинofilією та злиттям генів тирозинкінази (MLN-TK)	У більшості випадків є перебудови <i>PDGFRA</i> . Пріоритетним є пошук злиття <i>FIP1L1-PDGFR</i> за допомогою гніздової ПЛР зі зворотною транскрипцією або кількісної ПЛР у реальному часі в периферичній крові. Менш чутливим методом є FISH (корисний при атипичних транслокаціях, коли ПЛР дає хибнонегативні результати). За відсутності злиття <i>FIP1L1-PDGFR</i> рекомендується традиційне каріотипування методом FISH у зразках крові або аспіраті кісткового мозку. FISH може виявляти <i>PDGFRB</i> [злиття <i>ETV6-PDGFRB</i> із хромосомною транслокацією t(5;12)(q32;p13)], <i>JAK2</i> [злиття <i>PCM1-JAK2</i> , пов'язане з t(8;9)(p22;p24)], <i>FLT3</i> [злиття <i>ETV6-FLT3</i> з t(12;13)(p13;q12)] і <i>FGFR1</i> (мієлопроліферативний синдром 8p11). Їх виявлення має вирішальне значення через чутливість до цільової терапії: інгібітор тирозинкінази іматиніб (<i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i>); інгібітори <i>FGFR1</i> ; інгібітори <i>JAK2</i>
Еозинofilія, асоційована з мієлоїдними злюкисними новоутвореннями (мієлодиспластичні неоплазми, мієлопроліферативні неоплазми, гостра мієлобластна лейкемія, системний мастоцитоз)	Будь-який зі вказаних діагнозів слід підозрювати за наявності гематологічних відхилень і клінічних проявів. Якщо GE поєднується з поліцитемією та/або есенціальним тромбоцитозом, рекомендується тестування на мутації <i>JAK2 V617F</i> , <i>CALR</i> і <i>MPL</i> . Якщо GE поєднується з нейтрофілією або базофілією, потрібна оцінка злиття <i>BCR-ABL1</i>
Хронічна еозинofilна лейкемія, не уточнена інакше (CEL NOS)	Діагноз устанавлюється в разі негативного скринінгу на MLN-TK і за наявності цитогенетичних, молекулярних та/або морфологічних доказів CEL NOS. Іноді клональна генетика та молекулярні зміни неспецифічні, можлива підвищена кількість бластів (>2% у периферичній крові або >5% у кістковому мозку, але <20% у крові та кістковому мозку)
Лімфоцитарний ГЕС	Може асоціюватися з клональними та/або аберантними популяціями Т-клітин, а також перебудовою гена клонального Т-клітинного рецептора. Варто провести фенотипування лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії периферичної крові або кісткового мозку. Поширеними закономірностями є відсутність CD3, збережений комплекс Т-клітинного рецептора чи подвійно негативні незрілі Т-клітини. Проте виявлялися різні профілі: CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD7 ⁻ , CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻ TCRαβ ⁺ , втрата CD7 та/або CD27 ⁺ . Майже в кожного другого пацієнта спостерігалася клональна перебудова генів Т-клітинних рецепторів

Примітки. ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція; FISH – флуоресцентна гібридизація *in situ*.

Ключові висновки

- Після виключення вторинних причин потрібно виключити клональні хвороби кісткового мозку.
- ПЛР / кількісна ПЛР у реальному часі або FISH корисні для оцінювання злиття генів *FIP1L1-PDGFR* та менш поширених мутацій і перебудов, включно з *PDGFRB*, *FGFR1* і *FLT3 JAK2*.
- Фенотипування лімфоцитів за допомогою проточної цитометрії виявляє клональні та/або аберантні популяції Т-клітин, які асоціюються з лімфоцитарним ГЕС.

Оцінювання системного ураження

У пацієнтів з ГЕС можливе ураження органів з фіброзом, тромбозом, еритемою шкіри чи слизових оболонок, набряком / ангіоневротичним набряком, пухирями, виразками або екземою, легневими проявами, ураженнями травного тракту, периферичною або центральною нейропатією з неврологічним дефіцитом, еозинofilним васкулітом. За результатами ретроспективного аналізу даних 188 пацієнтів з діагнозом ГЕС у 37% була уражена шкіра, у 25% – легені, у 14% – травний тракт, у 5% – серце й у 4% – центральна нервова система (ЦНС).

Отже, після виключення вторинних причин пацієнти зі стійкою GE мають пройти детальне обстеження із застосуванням методів візуалізації та гістологічних досліджень, навіть за відсутності клінічних симптомів.

Першим кроком для оцінювання стану легень є оцінювання функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень за моноокисом вуглецю (DLCO). Комп'ютерна томографія (КТ) може виявити зміни у вигляді «матового скла», ділянки консолидації або вузликові зміни. Біопсія легень виявляє

еозинofilні інфільтрати в стінках дихальних шляхів і альвеолярних перегородках, а також скупчення еозинofilів і макрофагів у повітряних просторах.

Характерні для ГЕС ураження серця охоплюють пристінкові тромби, ендоміокардіальний фіброз і рестриктивну кардіоміопатію із застійною серцевою недостатністю. Через відсутність симптомів на ранніх стадіях ураження серця обов'язково треба виконати ехокардіографію (ЕхоКГ). Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дає змогу виявити ледь помітні порушення та диференціювати запальну й фіброзну стадії процесу. За відсутності еозинofilії в периферичній крові можна розглядати доцільність ендоміокардіальної біопсії після ретельного оцінювання співвідношення ризику та користі.

Ураження травного тракту може бути ізольованим або супроводжуватися ураженням інших систем. Еозинofilія тканин, оцінена за допомогою езофаго-фіброгастродуоденоскопії (ЕФГДС) або колоноскопії, вважається патологічною, коли пікова кількість еозинofilів становить ≥15 клітин на поле зору великого збільшення у стравоході, ≥30 клітин у шлунку або тонкій кишці та ≥60 клітин у товстій кишці.

Ключові висновки

- ГЕС визначають як системний стан з патобіологічним навантаженням еозинofilів, включно з порушеннями коагуляції, запаленням і пошкодженням тканин.
- Питання ураження органів потребує спеціального розгляду та проведення відповідних досліджень.

Література

Caminati M., Brussino L., Carlucci M., et al. Managing patients with hypereosinophilic syndrome: a statement from the Italian Society of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (SIAAIC). *Cells*. 2024 Jul 11; 13 (14): 1180. doi: 10.3390/cells13141180.