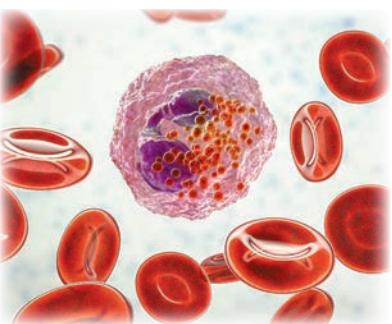


ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРЕОЗИНОФІЛЬНИМ СИНДРОМОМ*

Частина 2

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук



Еозинофіли – це термінально диференційовані лейкоцити з цитоплазматичними гранулами, які містять біологічно активні молекули: еозинοфілпероксидазу, еозинοфільний 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 еозинοфілів, котрі диференціюються в зрілі клітини. Зрілі еозинοфіли 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 еозинοфіли зазвичай не трапляються. Щодо функції, то еозинοфіли 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.

ОРГАНСПЕЦИФІЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ

■ Дихальна система

Еозинοфільна інфільтрація може вражати як верхні, так і нижні дихальні шляхи, поширюючись на альвеолярні простори й інтерстицій легень. Частими хронічними проявами ураження дихальних шляхів є хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСЗНП) й астма; для них притаманна локальна еозинοфільна інфільтрація. Поєднання вказаних змін з еозинοфілією крові можна розглядати як ГЕС.

Інші можливі легеневі прояви ГЕС охоплюють хронічну еозинοфільну пневмонію, що характеризується накопиченням еозинοфілів в альвеолах та інтерстиції легень. Еозинοфільна інфільтрація великих ділянок легень погіршує газообмін, зумовлюючи гіпоксемію та задишку. Рентгенографія та КТ грудної клітки дають змогу ідентифікувати альвеолярну еозинοфілію як двобічні інфільтрати в легенях. У пацієнтів із хронічною еозинοфільною пневмонією підвищений рівень еозинοфілів можна виявити в бронхоальвеолярній лаважній рідині (БАЛР).

Іншим поясненням задишки може бути еозинοфільний плевральний випіт унаслідок накопичення еозинοфілів у плевральній порожнині. Значні випоти можуть порушувати газообмін через

екстрапаренхіматозне стиснення легень. Що стосується етіології, то еозинοфільні плевральні випоти можуть бути ідіопатичними або спричиненими паразитарними інфекціями, реакціями на ліки та злоякісними пухлинами.

Діагностика ураження дихальних шляхів є складною та потребує комплексного оцінювання клінічних проявів, візуалізаційних і лабораторних даних. Вирішальне значення мають абсолютна кількість еозинοфілів у периферичній крові та відсоток еозинοфілів у БАЛР. Функціональні тести (спірометрія, DLCO) є важливими для діагностики обструктивних захворювань. Основними методами візуалізації за підозри на еозинοфільні хвороби легень є рентгенографія та КТ легень.

Ключові висновки

- Респіраторні прояви є поширеними в пацієнтів з ГЕС.
- Еозинοфільна інфільтрація може вражати верхні та нижні дихальні шляхи, а також альвеолярні простори й інтерстицій легень.
- Для діагностики ураження дихальних шляхів унаслідок ГЕС корисними інструментами є КТ, дослідження БАЛР і визначення функції зовнішнього дихання.

■ Шкіра та слизові оболонки

Шкірні або слизові прояви виникають у понад 50% пацієнтів з ГЕС. Ураження шкіри частіше трапляється при лімфоцитарному варіанті ГЕС і може бути його єдиною клінічною ознакою.

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

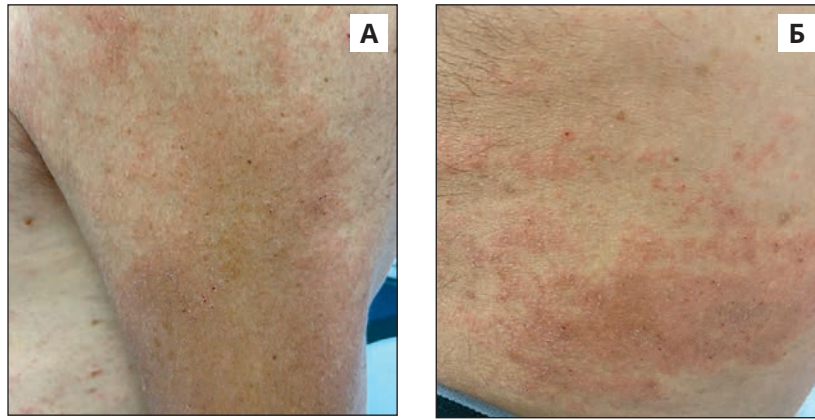


Рис. 1. Шкірні прояви гіпереозинофільного синдрому

Примітки. Чітко окреслені макулопапули, екзематозні ураження й ексфоріаційні висипання, локалізовані на верхніх кінцівках (А), тулубі та шкірі живота (Б).

Дерматологічні прояви ГЕС (рис. 1) зазвичай гетерогенні й охоплюють дифузний або локалізований свербіж, кропив'янку, екзематозні та/або сверблячі папулонодулярні ураження, подібні до atopічного дерматиту, та вузликовий свербіж (*prurigo nodularis*).

Рідкісними дерматологічними проявами ГЕС є рецидивний ангіоневротичний набряк обличчя; пурпура, яка пальпується, внаслідок некротично-виразкових васкулітоподібних уражень; бляшки з виразкуванням; еритродермія; кільцеподібна центрифугальна еритема; сітчасте ліведо (*livedo reticularis*). Є повідомлення про некротичні ураження ротової порожнини, зокрема при неопластичних ГЕС. Вони дуже болючі (можливий помилковий діагноз синдрому Бехчета) та важко піддаються лікуванню, але здебільшого відповідають на лікування імаїнібом.

Гістопатологія шкірних уражень у разі ГЕС неспецифічна. Уртикарні ураження демонструють варіабельний характер клітинної інфільтрації (лімфоцити, еозинофіли, нейтрофіли) з периваскулярним розподілом, як у разі звичайної кропив'янки. Папули або бляшки демонструють спонгіоз і дермальні інфільтрати, що містять принаймні кілька інтактних еозинофілів. У біопсійних зразках ретиформної пурпури та некротичних уражень шкіри спостерігався тромбоз дермальних кровеносних судин. Біоптати виразок слизових оболонок демонстрували значне відкладання еозинофільних гранулярних білків за відсутності морфологічно ідентифікованих інтактних еозинофілів.

Отже, діагностика шкірних проявів ГЕС є складною через їхню варіабельність і схожість з іншими дерматологічними хворобами. Наявність периферичної та тканинної еозинофілії розширює диференційний діагноз, починаючи від алергії та реакцій на ліки до проліферативних гематологічних розладів, васкулітів, інфекцій та інших захворювань.

Ключові висновки

- Шкіра є органом, який найчастіше уражається при ГЕС.
- Дерматологічні прояви є найпоширенішими клінічними ознаками ГЕС.
- Через варіабельність шкірних проявів можливий помилковий діагноз.

■ Травний тракт

Ураження травного тракту може бути єдиним проявом ГЕС або супроводжуватися дисфункцією інших органів. Асоційоване з ГЕС ізольоване ураження травного тракту може передувати багатосистемній формі ГЕС. Для уникнення затримок у діагностиці нещодавно було запропоновано нозологічну одиницю «ГЕС з ураженням єдиного органа», яка визначається еозинофільною інфільтрацією окремої тканини/органа без ГЕ в крові. Лікують таких пацієнтів так само, як пацієнтів з ГЕС. Як за багатосистемних варіантів, так і за ГЕС з ураженням єдиного органа слід виключити інші можливі причини ураження травного тракту з виключенням реактивних станів (паразитози, хронічні запальні хвороби кишківника, алергії, реакції на ліки), паранеопластичних процесів і системного мастоцитозу.

Клінічно визначають дві основні категорії: еозинофільний езофагіт (ЕоЕ) та неезофагітні еозинофільні хвороби травного тракту – еозинофільні гастрит, ентерит і коліт, які трапляються в різних комбінаціях. Слід зазначити, що ЕоЕ зрідка асоціюється з ГЕ крові та рідше є частиною ГЕС, аніж інші еозинофільні хвороби травного тракту.

У разі ЕоЕ порушується регуляція імунної відповіді внаслідок складної взаємодії між генетичними та зовнішніми чинниками. З підвищеним ризиком ЕоЕ пов'язані гени TSLP, кальпаїн-14 (CAPN14), Крюппель-подібний фактор-13 (KLF13) та EMSY. Серед зовнішніх чинників мають значення дієта, годування сумішами, використання антибіотиків або інгібіторів протонної помпи в дитинстві, кесарів

розтин, холодний клімат і забруднювачі в приміщенні. За даними ретроспективного когортного дослідження, в 6% пацієнтів з ЕоЕ виявляються аутоімунні хвороби, найчастіше псоріаз, псоріатичний артрит, ревматоїдний артрит і тиреоїдит Хашимото; крім того, такі пацієнти демонструють гіршу відповідь на місцеве лікування стероїдами. У пацієнтів з ЕоЕ виявлено підвищені рівні сироваткових антитіл проти молекул адгезії епітеліальних клітин, як-от трансмембранний десмоглеїн-3 (DSG3) та колаген XVII (NC16A), котрі запропоновано як біомаркери ЕоЕ.

Характерними симптомами ЕоЕ є блювання, дисфагія та застрягання їжі. Натомість симптоми ураження дистальних відділів травного тракту залежні від відцентрової еозинофільної інфільтрації зі слизової оболонки: біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, діарея, порушення всмоктування з подальшим виникненням гіпоальбумінемії, анемії та втрати маси тіла. Інфільтрація м'язового шару може асоціюватися з непрохідністю й інвагінацією кишківника; інфільтрація серозного шару – з перитонітом, асцитом і перфорацією. Вкрай рідкісними проявами є гепатит, склерозивний холангіт і панкреатит.

Допомогти в діагностиці можуть типові ендоскопічні знахідки: еритематозна слизова оболонка стравоходу з виразкуванням і вертикальними лінійними борознами та стриктурами; псевдополіпи в дистальніших відділах травного тракту. Пацієнтам з багатосистемним ГЕС слід обов'язково виконувати не тільки ЕФГДС, а й колоноскопію, навіть за відсутності відповідних симптомів. Через нерівномірний розподіл еозинофільних інфільтратів для гістологічного дослідження слід узяти щонайменше 6 зразків для біопсії з нормальної й аномальної слизової оболонки.

Щоб запобігти поширеному ураженню травного тракту та зменшити ризик пошкодження органів-мішеней і тромбоемболічних ускладнень, слід негайно призначити лікування кортикостероїдами (препарати I лінії) для зменшення еозинофілії.

■ *Серце та судини*

Ураження серцево-судинної системи асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю. Патогенез пошкодження складний, характеризується трьома фазами: гострим некрозом тканин, тромбозом і фіброзом. Частими клінічними проявами є серцева недостатність, внутрішньосерцевий тромбоз, інфаркт міокарда, аритмії та перикардіальний випіт. Під час звернення понад 60% пацієнтів повідомляють про задишку як єдиний симптом, але початкові стадії уражень серця зазвичай безсимптомні. Отже, ретельне обстеження показане навіть за відсутності клінічних проявів.

Насамперед потрібно записати електрокардіограму (ЕКГ). Проте часто ЕКГ виявляє варіант норми або неспецифічні зміни: неспецифічні аномалії сегмента S-T або зубців T, дилатацію лівого передсердя, гіпертрофію шлуночків, блокаду однієї з ніжок пучка Гіса, відхилення осі вліво, шлуночкові екстрасистоли, слабкий приріст зубців R, атріовентрикулярну блокаду I ступеня.

ЕхоКГ – неінвазивне обстеження, корисне для оцінювання кінетики шлуночків, функції клапанів, ділянок фіброзу, гіпертрофії шлуночків і тромбів. Проводиться двовимірною трансторакальною ЕхоКГ, за потреби – черезстравохідною ЕхоКГ або дослідження з контрастом для оцінювання морфології шлуночків і кількісного оцінювання гіпертрофії лівого шлуночка. На початкових стадіях ЕхоКГ може не виявити жодних патологічних змін. Якщо клінічні характеристики вказують на ГЕС або виявлено значні лабораторні зміни, слід виконати МРТ серця, оскільки чутливість і специфічність цього методу у виявленні інтрамуральних тромбів вищі. Крім того, МРТ з гадолінієм дає змогу диференціювати запалення та фіброз і встановити ступінь фіброзу.

Біопсія міокарда залишається золотим стандартом для оцінювання еозинофільного ураження серця. Підвищені рівні серцевого тропоніну T, що свідчать про дегенерацію міоцитів, а також NT-proBNP, слугують прогностичним маркером і зазвичай виявляються від початку хвороби, навіть

Ключові висновки

- Після виключення всіх альтернативних причин, навіть за відсутності ГЕ в периферичній крові, ознаки еозинофільної інфільтрації травного тракту слід розглядати як різновид ГЕС, обмеженого єдиним органом, що може перейти в багатосистемну форму ГЕС. Такі пацієнти потребують ретельного спостереження.
- Незважаючи на неоптимальну чутливість, ендоскопічні дослідження верхніх і нижніх відділів травного тракту можуть допомогти в установленні діагнозу. Для гістологічного підтвердження слід узяти щонайменше 6 зразків для біопсії з нормальної й аномальної слизової оболонки.
- Через ризик значного ураження травного тракту та тромбоемболічних ускладнень слід забезпечити негайне лікування, спрямоване на зменшення еозинофілії, з використанням кортикостероїдів і біологічних препаратів.
- Ремісія зазвичай визначається поєднанням ендоскопічного обстеження зі зниженням кількості еозинофілів у тканинах травного тракту та покращенням симптомів.
- Вирішальне значення для виявлення уражень вісцеральних органів черевної порожнини при еозинофільному ураженні травного тракту мають КТ та МРТ. Діагностика часто складна та ґрунтується на симптомах, результатах візуалізації, гістологічному підтвердженні тканинної еозинофілії та кореляції з периферичною еозинофілією. Візуалізація має вирішальне значення для виявлення характерних органоспецифічних знахідок, хоча результати візуалізації неспецифічні.

за нормальних даних ЕхоКГ. Важливо, що підвищення рівня креатинкінази відсутнє.

Що стосується ураження периферичних судин, то описано випадки тромбозу глибоких вен і артеріальних тромбозів. Зрідка можливі артеріальні та венозні аневризми, причому останні потенційно фатальні. Також повідомлялося про васкулітну пурпуру, папули та бляшки, феномен Рейно й акральні виразки з виникненням гангрени.

Ключові висновки

- Ураження серцево-судинної системи має складний патогенез, що характеризується гострим некрозом тканин, тромбозом і фіброзом.
- Ураження серця є поширеним явищем і спричиняє значну захворюваність і смертність.
- Усім пацієнтам з ГЕС обов'язково проводять ЕКГ й ЕхоКГ.

■ Нервова система

ГЕС асоціюється з ЦНС з гострим вогнищевим неврологічним дефіцитом. Основними типами уражень є інсульт або енцефалопатія; інші можливі стани охоплюють головний біль, демієлінізацію, неврит зорового нерва, офтальмоплегію, атаксію, судоми, синдроми ураження спинного мозку та васкуліт ЦНС. Аналіз 77 випадків виявив, що найпоширенішими типами ураження ЦНС були цереброваскулярні хвороби (63,6%) та змінений психічний стан (40,3%). Еозинофільна інфільтрація паренхіми мозку виявляється зрідка, що вказує на переважання емболічного механізму клінічних проявів ураження ЦНС, хоча їхній патогенез недостатньо вивчений. Іншими можливими механізмами, ймовірно, є гіперкоагуляція внаслідок ГЕ, кардіогенна тромбоемболія, спричинена ендоміокардіальним фіброзом, а також локальні тромбози внаслідок ендотеліальної дисфункції церебральних судин, спричиненої еозинофілами.

Інсульт, пов'язаний з ГЕС, має певні особливості, що відрізняють його від інсультів іншого походження. Зокрема, це ураження кількох ділянок, особливо в прикордонних зонах. Отже, корисним діагностичним інструментом є багатофокусна МРТ головного мозку, яка може визначити розподіл церебральної ішемії в прикордонній зоні й інших ділянках кори. Інсульт, пов'язаний з ГЕС, переважає в чоловіків; у 73% випадків інсульт має симптоми.

Іншим проявом ГЕС є периферична нейропатія, котра часто виникає при інших еозинофільних захворюваннях, зокрема еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом. У пацієнтів з ГЕС частіше спостерігається полінейропатія, тоді як у пацієнтів з еозинофільним гранулематозом з поліангіїтом домінує мультиплексний мононеврит або васкуліт периферичних нервів.

Стратегії лікування неврологічних проявів ГЕС охоплюють стероїди, циклофосфамід, антикоагулянти, антиагреганти та меполізумаб.

Ключові висновки

- ГЕС асоціюється з кількома неврологічними проявами, зумовленими ураженням центральної або периферичної нервової системи.
- Найпоширенішими є цереброваскулярні хвороби та полінейропатія.
- Патогенетичні механізми охоплюють гіперкоагуляцію внаслідок ГЕ; кардіогенну тромбоемболію, спричинену ендоміокардіальним фіброзом; локальні тромбози внаслідок ендотеліальної дисфункції церебральних судин, зумовленої еозинофілами.

ВАРІАНТИ ЛІКУВАННЯ

Сучасні підходи до лікування ГЕС ілюструє рисунок 2. На рисунку 3 підсумовано рекомендації SIAAIC щодо лікування ГЕС залежно від стадії та клінічної картини.

■ Традиційні засоби

Для пацієнтів з ГЕС₁ препаратами I лінії є кортикостероїди. Рекомендована доза преднізону для дорослих коливається від 40 мг/день до 1 мг/кг/день перорально; в тяжких випадках слід використовувати 1 г метилпреднізолону на день. У дітей з ГЕС₁ можна використовувати метилпреднізолон у дозі 2 мг/кг/день. Лікування кортикостероїдами забезпечує швидке зниження кількості еозинофілів у більшості пацієнтів. Проте зниження дози кортикостероїдів має бути поступовим і тривалим (медіанна підтримувальна доза – 10 мг/день). Неопластичні ГЕС гірше відповідають на кортикостероїди, ніж ГЕС₁, еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом і ГЕС з ураженням єдиного органа.

Відсутність зниження еозинофілів крові під впливом кортикостероїдів указує на потребу інтенсифікації лікування шляхом додавання другого препарату. У разі рефрактерності як терапію I лінії запропоновано гідроксисечовину (± кортикостероїди). Гідроксисечовина ефективно контролює кількість лейкоцитів та еозинофілів, але доказів її впливу на природний перебіг ГЕС немає. Варіантом терапії II лінії для пацієнтів, які не реагують на кортикостероїди та гідроксисечовину або не переносять їх, є інтерферон-α, здатний сприяти гематологічній або цитогенетичній ремісії та зворотному ураженню органів. У пацієнтів з агресивними варіантами хвороби були спроби аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин кісткового мозку / периферичної крові з різними результатами. Лейкаферез може сприяти тимчасовому зниженню високої кількості лейкоцитів та еозинофілів, але є неефективним у довгостроковій перспективі. Антитромбоцитарні й антикоагулянтні засоби

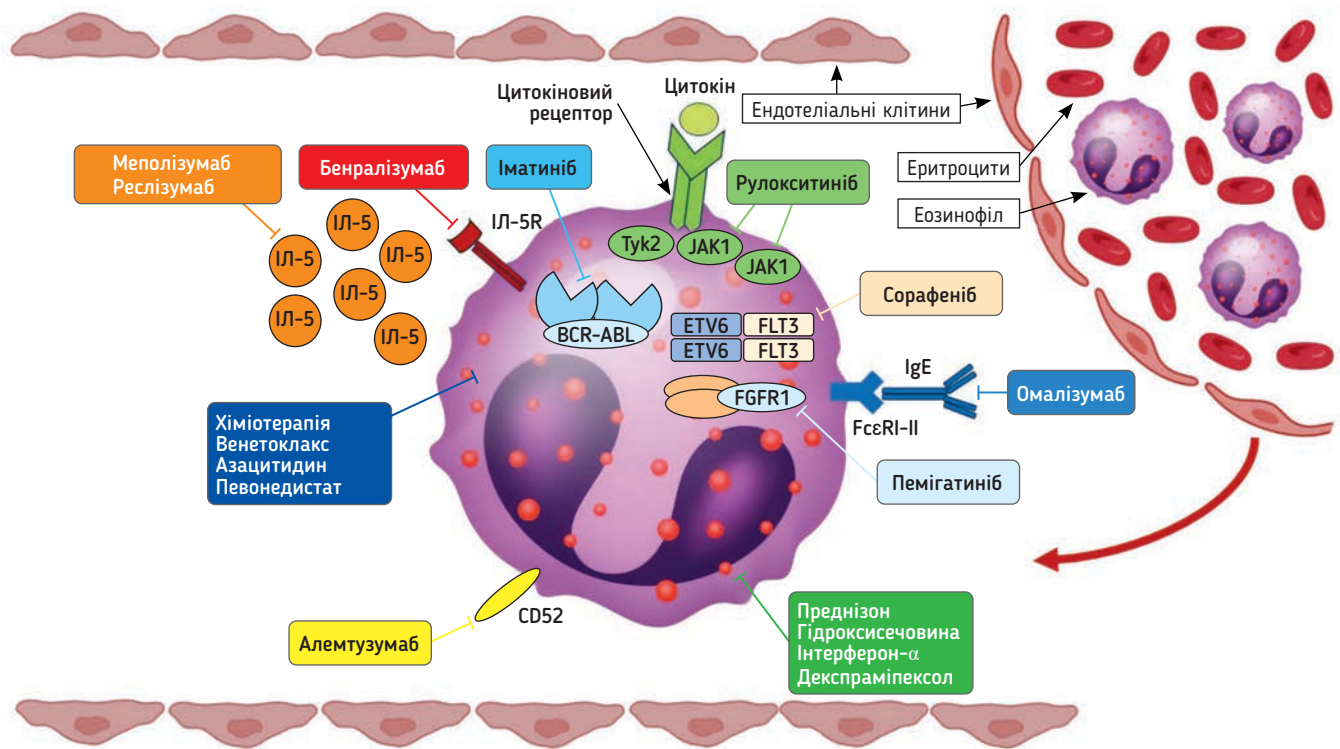


Рис. 2. Засоби для лікування ГЕС: традиційні, нові та препарати на стадії розроблення

Примітки. ETV6 – транскрипційний фактор-6 варіанта ETS; FGFR1 – рецептор-1 фактора росту фібробластів; FLT3 – Fms-пов'язаний рецептор тирозинкінази-3; IL-5R – рецептор інтерлейкіну-5; IgE – імуноглобулін E; JAK2 – Янус-кіназа-2.

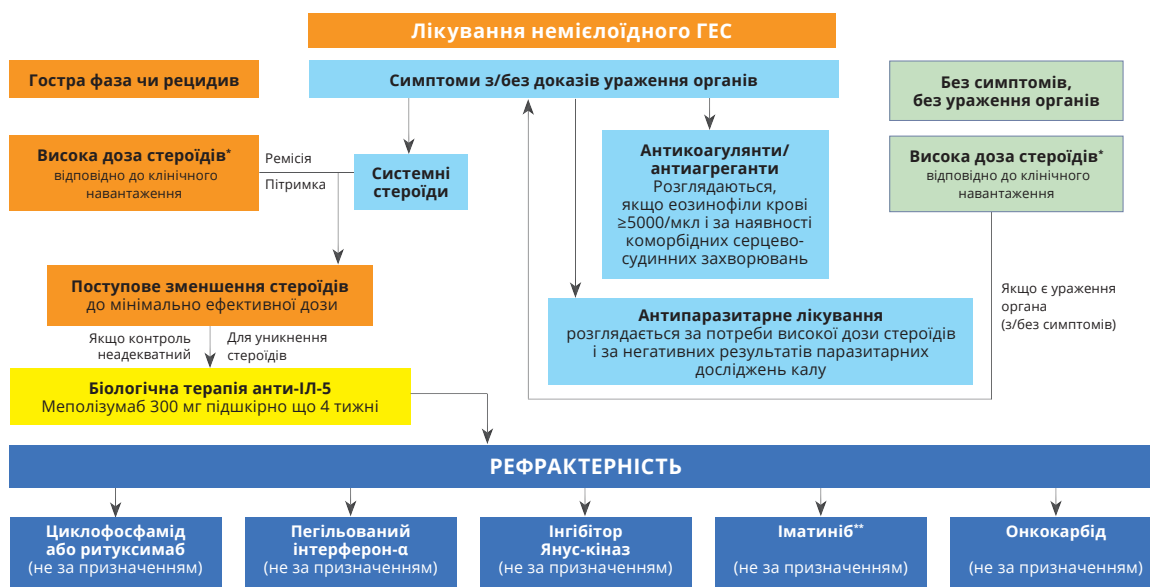


Рис. 3. Рекомендації SIAAIC щодо терапевтичного підходу до лікування ГЕС залежно від стадії хвороби та клінічної картини

Примітки. * Навіть якщо диференційний діагноз у межах підтипів ГЕС не підтверджено в разі важкого, загрозливого для життя еозинофільного ураження дихальної, серцево-судинної або нервової системи, початкове лікування ґрунтується на терапії преднізоном у дозі 1 мг/кг/день, якій передує внутрішньовенна пульс-терапія метилпреднізолоном 5-15 мг/кг/день (максимум – 1000 мг) протягом 3 днів. ** Особливо в пацієнтів з еозинофільною неоплазією з перебудовою рецептора A/B фактора росту тромбоцитів.

можуть бути корисними для запобігання тромбоемболії; проте стандартизований підхід, що регулює їх використання як первинної профілактики в пацієнтів з ГЕС, поки що відсутній. Інші імуносупресивні засоби (циклоспорин, азатиоприн, метотрексат)

можуть використовуватися в пацієнтів з ГЕС для контролю хвороби та за потреби уникнення стероїдів.

Використання емпіричних протипаразитарних засобів (флубендазол, альбендазол) усе ще є

предметом дискусій. Прихильники цього підходу підкреслюють варіабельну чутливість серологічних методів і тестів для виявлення паразитів у калі, а також сприятливий профіль безпеки та низьку вартість цих препаратів, що часто дає можливість уникнути досліджень II лінії. Крім того, щоб запобігти тяжкій реакції, спричиненій *Strongyloides stercoralis*, у пацієнтів з ГЕС, які отримують кортикостероїди, варто призначити протигельмінтний засіб івермектин у дозі 200 мкг/кг у 1-й день пацієнтам з потенційним контактом із цим гельмінтом в анамнезі; в разі діагностичного підтвердження стронгілоїдозу додатково призначають другу дозу на 2-й або 15-й день.

Ефективним методом лікування пацієнтів з ГЕС, спричиненим еозинофільною неоплазмою з перебудовою PDGFRA/B, є іматиніб. Пацієнти з GE та клональним маркером *FIP1L1-PDGFR* належать до категорії «мієлоїдні/лімфоїдні неоплазми з еозинофілією та злиттям генів тирозинкінази» й зазвичай демонструють чудову відповідь на іматиніб. Більшість пацієнтів досягають молекулярної ремісії при дозі 100 мг/день; підтримувальна доза може коливатися від 100 до 400 мг/день. Для пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними неоплазмами з еозинофілією та злиттям генів тирозинкінази з еозинофілією й перебудовою *PDGFRB* рекомендована доза іматинібу становить 400 мг/день для індукції ремісії та 100 мг/день для підтримання. Профіль безпеки іматинібу при еозинофільних захворюваннях зазвичай указує на добру переносимість, хоча описано кілька випадків кардіогенного шоку.

Інгібітор FGFR1 пемігатиніб нещодавно був схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1. Інгібітор JAK1/JAK2 руксолітиніб наразі досліджується при ГЕС і первинних еозинофільних захворюваннях (NCT03801434, NCT00044304; www.clinicaltrials.gov).

Багатонадійні результати продемонстрували додаткові методи терапії інгібіторами тирозинкінази, спрямованими на JAK2 та FLT3. Нарешті, експериментальний протипухлинний препарат дасатиніб, розроблений для блокування функції BCR-ABL, нещодавно оцінювався при кількох мієлопроліферативних захворюваннях, включно з ГЕС (NCT00255346).

Загалом з уведенням інгібіторів тирозинкінази значно покращився природний перебіг ГЕС, пов'язаного з MLN-TK та перебудовами *PDGFRA* чи *PDGFRB*. Проте новоутворення зі злиттям *FGFR1*, *JAK2* та *FLT3* й *ETV6::ABL1* демонструють варіабельну чутливість до інгібіторів тирозинкінази. У більшості таких випадків єдиним доступним методом

лікування є алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Ключові висновки

- Кортикостероїди (преднізолон 1 мг/кг) є терапією I лінії для пацієнтів з ГЕС.
- Іматиніб вважається методом лікування новоутворень з перебудовою PDGFRA/B й еозинофілією. Цільові методи лікування пацієнтів з іншими молекулярними перебудовами наразі досліджуються.
- Додаткові стратегії лікування охоплюють гідроксисечовину, інтерферон- α , антитромбоцитарні й антикоагулянтні засоби, а також алогенну трансплантацію стовбурових клітин кісткового мозку / периферичної крові.

■ Біологічні препарати

Первинною кінцевою точкою лікування ГЕС є клінічна ремісія. У разі тяжкого ураження органів подальшою метою є досягнення гематологічної ремісії (АКЕ $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) для уникнення рецидиву. Хоча в більшості пацієнтів з ГЕС спостерігається високий початковий рівень відповіді на кортикостероїди, є багато випадків виникнення рефрактерності з часом або побічних ефектів від тривалого застосування кортикостероїдів.

Ключову роль у диференціації, активації та виживанні еозинофілів відіграє ІЛ-5. Тому моноклональні антитіла, спрямовані на цей цитокін, використовуються для лікування ГЕС. Зокрема, меполізумаб блокує зв'язування ІЛ-5 з α -ланцюгом рецептора ІЛ-5, що експресується на еозинофілах; це єдине моноклональне антитіло, наразі схвалене FDA та Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) як додаткова терапія для дорослих пацієнтів з недостатньо контрольованим ГЕС без ідентифікованої негематологічної вторинної причини в дозі 300 мг / 4 тижні. Початкові клінічні випробування показали зниження кількості еозинофілів у крові, ефект збереження дії пероральних кортикостероїдів і покращення симптомів (свербіж, ураження шкіри, поліпоз носа, дисфагія) при застосуванні дози 750 мг внутрішньовенно. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження III фази (NCT02836496) додатково продемонструвало безпеку й ефективність меполізумабу в дозі 300 мг підшкірно щотижня; спостерігалось зменшення частоти загострень (тобто погіршення симптомів або збільшення кількості еозинофілів у крові, що потребувало терапевтичної ескалації). Щодо використання меполізумабу залишається низка питань, зокрема прогнозування відповіді на лікування. У дослідженні NCT02836496 встановлено: ефективність препарату не пов'язана з початковою кількістю еозинофілів у крові та рівнем ІЛ-5, що не узгоджується з іншими даними, котрі вказували на кореляцію клінічної відповіді з рівнями ІЛ-5 на початку дослідження

в пацієнтів, які отримували меполізумаб у дозі 750 мг. Окрім того, нові дані, отримані в реальних умовах, підкреслюють можливість персоналізованої дози меполізумабу (300 мг / 4 тижні проти 100 мг / 4 тижні) відповідно до стадії хвороби (індукція ремісії проти підтримання ремісії) й індивідуальних характеристик пацієнта.

Реслізумаб – це гуманізоване моноклональне антитіло, що зв'язується з циркулювальним ІЛ-5, запобігаючи його зв'язуванню з рецептором ІЛ-5. Дані про його використання в пацієнтів з ГЕС обмежені окремими клінічними випадками та невеликим дослідженням II фази, де описано його використання в 4 пацієнтів з ГЕС. У 2 пацієнтів спостерігалися швидке зниження кількості еозинофілів, зникнення шкірного висипу, виразок на слизових оболонках, ангіоневротичного набряку, втоми, міалгії й артралгії; в 1 пацієнта спостерігалося швидке зниження кількості еозинофілів, 1 пацієнт не відповів на лікування. Описано також випадки використання реслізумабу для лікування лімфоцитарного ГЕС.

Бенралізумаб – гуманізоване моноклональне антитіло, спрямоване на α -субодиницю ІЛ-5R. Він виснажує еозинофіли та їхні попередники шляхом антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності та наразі схвалений як додаткова підтримувальна терапія для дорослих з тяжкою еозинофільною астмою. У подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні II фази та в окремих клінічних випадках бенралізумаб продемонстрував ефективність у пацієнтів з ГЕС, резистентних до лікування та негативних на PDGFRA. Наразі триває дослідження III фази з бенралізумабом (NCT04191304).

Нарешті, триває рандомізоване, подвійно сліпе плацебо-контрольоване дослідження (NCT05334368), яке вивчає ефективність і безпеку депемокімабу – моноклонального антитіла тривалої дії, антагоніста рецептора ІЛ-5, у дорослих з неконтрольованим ГЕС.

Ключові висновки

- Після початкової відповіді в пацієнтів з ГЕС може виникнути резистентність до кортикостероїдів або значні побічні ефекти.
- Меполізумаб 300 мг / 4 тижні – це перша біологічна терапія, схвалена для лікування ГЕС.
- Є повідомлення про використання інших біологічних препаратів, спрямованих на ІЛ-5 (реслізумаб, бенралізумаб і депемокімаб), або різних доз меполізумабу в пацієнтів з ГЕС.

ВЕДЕННЯ СПЕЦИФІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ, ПОВ'ЯЗАНОГО З ГЕС

Якщо діагностовано ГЕС, системна терапія на основі стероїдів є обов'язковою, щоби сприяти

ремісії та/або запобігти чи обмежити незворотне пошкодження органів у хронічній фазі, навіть у разі ураження єдиного органа. Для підтримання функцій певних органів або усунення порушень унаслідок їх пошкодження, може бути корисним поєднання стероїдів із цільовою терапією. Наприклад, у разі серцевої недостатності рекомендується використовувати традиційні стратегії: антигіпертензивні засоби, діуретики, β -блокатори або інші, відповідно до клінічного профілю.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО КОМПЛЕКСНОГО ТА МІЖДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ

Як й інші рідкісні хвороби, ГЕС часто пізно діагностують через обмежений досвід і погану обізнаність більшості лікарів. Окрім того, пацієнти з ГЕС зазвичай мають неспецифічні симптоми, що ще більше ускладнює своєчасну діагностику та лікування.

Отже, потрібно покращити знання про хворобу серед усіх клініцистів, які потенційно можуть виявити пацієнтів з ГЕС, від первинної ланки до спеціалізованої медичної допомоги. Доцільно запровадити систему на підставі червоних прапорців, адаптовану відповідно до досвіду лікарів.

По-друге, після формулювання клінічної підозри важливим є ефективне направлення для скорочення шляху пацієнтів. Створення міждисциплінарної групи, яка залучає різних спеціалістів, що спеціалізуються на ГЕС, може покращити якість надання медичної допомоги пацієнтам з ГЕС.

Ключові висновки

- Виявлення пацієнтів з ГЕС потребує покращення загальних знань про хворобу серед усіх лікарів, які потенційно можуть виявити таких пацієнтів. Система, що ґрунтується на червоних прапорцях, може допомогти в розпізнаванні та направленні пацієнтів.
- Слід консолідувати спеціалізовані шляхи медичної допомоги, що об'єднують первинну ланку та спеціалізовані центри.
- Багатодисциплінарний підхід до випадків ГЕС є важливим у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

ГЕС охоплює гетерогенну та складну групу гіпереозинофільних розладів. Незважаючи на зростання наукового інтересу до цієї проблеми, патобіологія, фенотипування й персоналізоване лікування потребують подальшого вивчення. Крім того, ГЕС є «діагнозом виключення», а траєкторія хвороби та потенційна клінічна значущість певних варіантів дотепер невідомі. З практичного погляду найнагальнішими проблемами є скорочення діагностичної затримки та часу до початку відповідного

лікування. Нещодавно з'явилися варіанти цільової терапії ГЕС, що ще більше актуалізує потребу ранньої діагностики й оцінювання для визначення придатності пацієнта до відповідних варіантів терапії. Для ефективного вирішення наукових і практичних питань виправданий багатодисциплінарний підхід, який дає змогу подолати обмежений досвід ведення пацієнтів з рідкісними хворобами. Цей документ є першою дією, котру завершила SIAAIC у межах ширшого проєкту, спрямованого на створення

спільної національної мережі ГЕС для пацієнтів і лікарів. Пацієнти зможуть отримати інформацію про розташування спеціалізованих центрів лікування ГЕС. Користь для клініцистів полягатиме у створенні структурованої мережі, що сприятиме збору даних та їх обміну з науковою метою. Заява SIAAIC не містить систематичного огляду, а запропоновані рекомендації відображають експертний підхід, який може бути упередженим з погляду методології.

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.