



Канд. мед. наук, доцент  
О.В. Поночевна



Д-р мед. наук, професор  
О.М. Охотнікова

**О.В. Поночевна**, канд. мед. наук, доцент,  
**О.М. Охотнікова**, д-р мед. наук, професор,  
зав. кафедри  
кафедра педіатрії № 1  
Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика

## Синдром гіпереозинофілії: сучасна сутність, розмаїття причин, складність діагностики і вибору терапії

Гіпереозинофілії належать до лейкомоїдних реакцій, які характеризують зміни в крові та органах кровотворення, що подібні до специфічних змін при лейкемії або інших пухлинах кровотворної системи, але які не трансформуються в ту пухлину, на яку схожі [1]. При лейкомоїдних реакціях часто є прояви інфекційного процесу, проте немає ознак проліферативного синдрому і цитопенії (анемії, тромбоцитопенії), а кістковий мозок при цьому є нормо- або гіперклітинним, без підвищеної кількості бластів, і відзначається високий рівень лужної фосфатази лейкоцитів. Серед усіх типів лейкомоїдних реакцій саме гіпереозинофіліям властива найбільша кількість ускладнень, а їх диференційна діагностика буває дуже складною.

Нормативні значення вмісту еозинофілів у крові – 400–600 клітин/мкл, що відповідає  $0,4\text{--}0,6 \times 10^9/\text{л}$ . **Ступінь тяжкості еозинофілії** оцінюється залежно від абсолютної кількості еозинофілів, що циркулюють у кров'яному руслі:

- еозинофілія легкого ступеня – 400–1500 клітин/мкл ( $0,4\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$ );
- еозинофілія середньотяжкого ступеня – 1500–5000 клітин/мкл ( $1,5\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$ );
- еозинофілія тяжкого ступеня – понад 5000 клітин/мкл ( $> 5000 \times 10^9/\text{л}$ ) [2].

### Етіологія

Етіологічно еозинофілії поділяють на дві великі групи: ідіопатичний гіпереозинофільний синдром (ГЕС) і реактивну еозинофілію. Реактивна еозинофілія, у свою чергу, може мати клональні (злоякісні) і неклональні (вторинні)

характеристики. Етіологічну класифікацію гіпереозинофілії наведено на рисунку.

**Причинами неклональної (вторинної, реактивної) еозинофілії**, частота якої дорівнює 10–40% від загальної кількості лейкоцитів, найчастіше є наступні [4]:

- алергічні хвороби: бронхіальна астма, поліноз, кропив'янка, медикаментозна алергія на застосування антибіотиків, сульфаніламідів, вітамінів, препаратів крові (зокрема сироваткова хвороба);
- інфекційні хвороби: грибові, ретровірусні інфекції, інфекційний мононуклеоз;
- первинні імунodefіцити: синдром Віскотта–Олдріча, селективний дефіцит IgA, гіпер-IgE-синдром, синдром Костмана, синдром Омена;
- шкірні хвороби: екзема, короста (*scabies*), токсикодермія, герпетичний дерматит, ангіоневротичний набряк, пемфігус;
- паразитарні інвазії: аскаридоз і токсокароз (вісцеральна форма *larva migrans*), стронгілоїдоз, анкілостомоз, опісторхоз, філяріоз, трихінельоз, ехінококоз; малярія, токсоплазмоз, лямбліоз, пневмоцистоз;
- гематологічні захворювання: лімфогранулематоз, стан після спленектомії, анемія Фанконі, тромбоцитопенія з відсутністю променевої кістки (TAR-синдром), сімейний гемофагоцитарний синдром;
- сімейна доброякісна еозинофілія;
- іонізуюча радіація та опромінення;
- легенева еозинофілія: еозинофільний пульмоніт (синдром Леффлера), тропічна еозинофілія, бронхолегеневий аспергілез, гіперсенситивний альвеоліт;

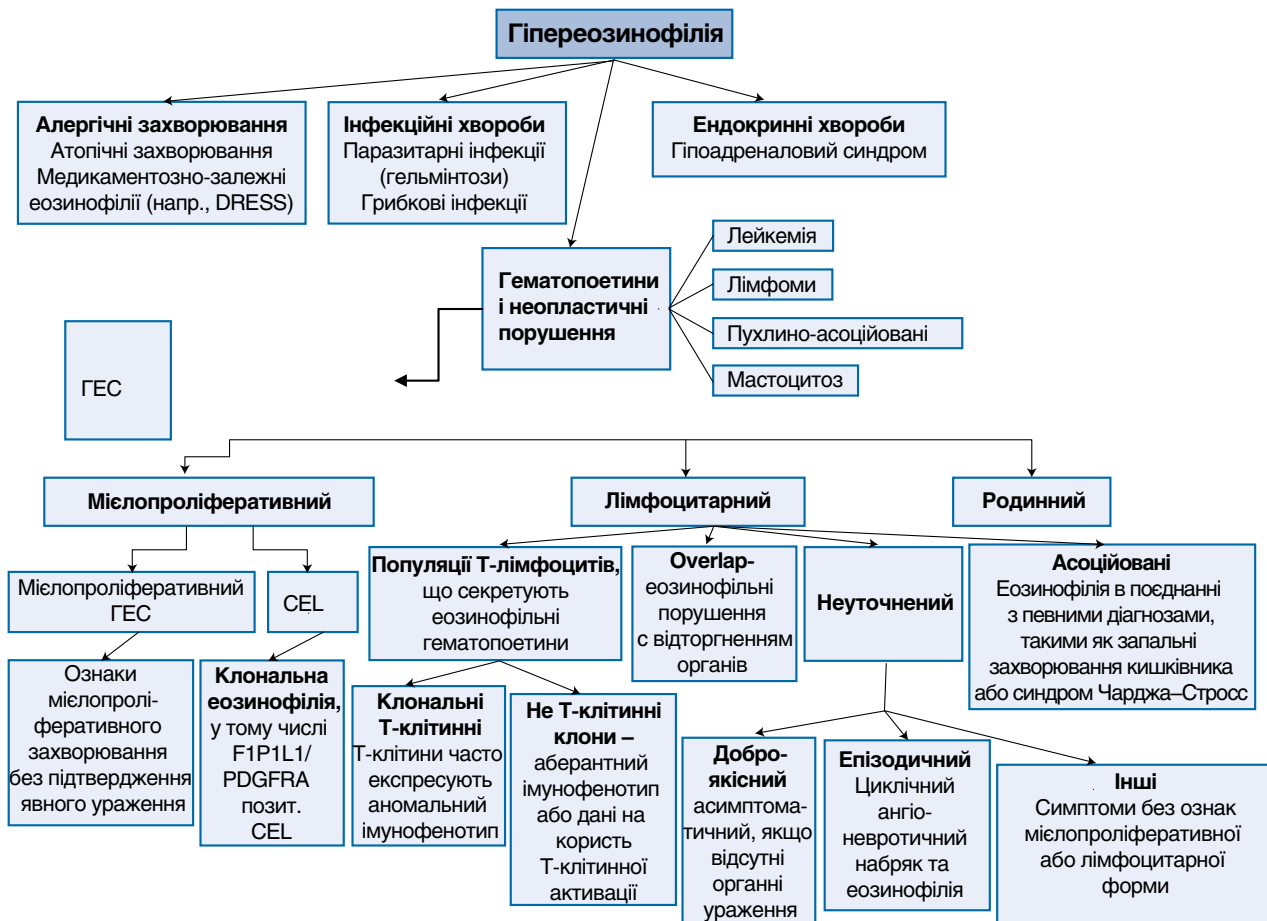


Рисунок. Етіологічна класифікація гіпереозінофілії

- гастроінтестинальна патологія: еозінофільний гастроентерит, виразковий коліт, протеїн-втрачаюча ентеропатія, хвороба Крона;
- системні васкуліти: гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера), синдром Чарджа–Стросс, вузликовий поліартеріїт;
- системні хвороби сполучної тканини: системний червоний вовчак, ювенільний ревматоїдний артрит, прогресивний системний склероз, ювенільний дерматоміозит;
- змішана група патологічних станів: ідіопатичний ГЕС, метастатична хвороба, цироз печінки, хронічна ниркова хвороба, патологічні стани, які розвиваються у хворих на тлі перитонеального діалізу, синдром Гудпасчера, саркоїдоз, гіпоксичні стани.

Офіційних даних щодо поширеності гіпереозінофілії немає. Оскільки ГЕС частіше діагностується лікарями первинної ланки, ймовірно, поширеність синдрому в кілька разів недооцінена. За даними випадкової вибірки, у США за один рік третина пацієнтів з еозінофілією мала коморбідні діагнози, які сумісні з ГЕС. Приблизно 60% пацієнтів з цим синдромом мають агресивні інфільтративні захворювання при початковій діагностиці, а решта – менш агресивні хвороби [2]. Оскільки висока еозінофілія крові часто виникає при інших поширених ідіопатичних розладах, таких як еозінофіл-асоційовані шлунково-кишкові розлади, справжня поширеність ГЕС може бути набагато вищою.

### Патогенез

Еозінофіли утворюються в кістковому мозку з поліпотентних стовбурових клітин, які диференціюються

спочатку до клітин-попередників з ознаками базофілів і еозінофілів, а потім – до зрілих еозінофілів. Три цитокіни – інтерлейкін-3 (IL-3), IL-5 і гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF) – специфічно регулюють дозрівання еозінофілів. Ці цитокіни кодується генами хромосоми 5q і сполучені з рецепторами, що мають спільний  $\beta$ -ланцюг і різні  $\alpha$ -ланцюги. Провідна роль належить IL-5, що відомий як фактор селективної еозінофільної диференціації і здатний стимулювати вихід еозінофілів з кісткового мозку в периферійну кров.

Як і інші гранулоцити, еозінофіли мають такі захисні властивості, як продукція супероксиду та унікальні ефекторні механізми, які охоплюють цитотоксичні ефекти, спрямовані на паразитів, і активність специфічних цитотоксичних гранулярних протеїнів. Гранули еозінофілів заповнені катіонними протеїнами, серед яких еозінофільна пероксидаза, великий основний протеїн, еозінофільний катіонний протеїн і еозінофільний нейротоксин, названий так тому, що спричинює порушення функції ЦНС у тварин при внутрішньоцеребральному введенні («Gordon phenomenon»).

У фізіологічних умовах більшість еозінофілів локалізуються в епітелії проксимальних відділів кишечника, респіраторного та уrogenітального трактів. Кількість і активність цих клітин підвищуються у відповідь на стимуляцію антигенами, особливо тими, які осідають у тканинах. Імунна відповідь характеризується реакцією гіперчутливості негайного типу за участю імуноглобуліну E (IgE) або реакцією гіперчутливості сповільненого типу за участю Т-лімфоцитів [3].

Еозинофілія виникає внаслідок посилення диференціації клітин-попередників і проліферації еозинофілів у кістковому мозку за рахунок продукції ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, а також активації взаємодії між еозинофілами та ендотеліальними клітинами, що призводить до збільшення адгезії та міграції еозинофілів. Окрім того, відзначається посилення хемокінових зв'язків з еозинофілами, активація та деструкція зрілих еозинофілів.

Перш ніж розглянути клінічні особливості гіпереозинофілії, доцільно висвітлити сучасне розуміння біологічної сутності еозинофілів (табл. 1). Воусе et al. нещодавно переглянули цю проблему і класифікували еозинофіл як сиблинг базофіла, тому що їхні прогенітори мають ті самі гранули і містять гістамін. Нормативна кількість еозинофілів у крові знаходиться в межах від 0 до 600 клітин/мкл, хоча відзначають добові коливання з найвищим рівнем уранці. Їх кількість у тканинній рідині обмежена, що, ймовірно, пов'язано з їх вибірковою потребою. Еозинофіли мають великі ацидофільні цитоплазматичні гранули і білобулярне ядро. Приблизно на 1 еозинофіл у крові припадає 200 тканинних еозинофілів.

Цитокіни, що виробляються Т-клітинами, особливо ІЛ-3, ІЛ-5 і GM-CSF, мають еозинофіл-поетичну активність. Активність ІЛ-5 видається найбільш специфічною для еозинофілів. ІЛ-3, ІЛ-5 і GM-CSF подовжують час циркуляції еозинофілів і, ймовірно, їх життєвий цикл, шляхом протидії їхньому апоптозу. Глюкокортикостероїди (ГКС), застосування яких у терапії багатьох еозинофільних захворювань є ефективним, можуть також призводити до апоптозу або інгібувати синтез цитокінів еозинофілами. Деякі з цих цитокінів можуть збільшувати здатність еозинофілів рекрутувати додаткові еозинофіли.

Клінічне значення ІЛ-5 у продукції еозинофілів найкраще продемонстровано на генетичних моделях. Гіперпродукція цього ІЛ супроводжується абсолютною еозинофілією внаслідок підвищеної активності гена, а зниження його функції спричинює зменшення рівня еозинофілів у крові та легенях. У разі спровокованого алергологічного анамнезу в осіб з еозинофілією визначають гіперпродукцію ІЛ-5 або будь-якого з 3 цитокінів (ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-13). Гіперпродукція ІЛ-5 може супроводжуватися відповідною реакцією Th2-лімфоцитів у пацієнтів

Таблиця 1. Біологічні особливості еозинофілів (адаптовано за Воусе)

Показники	Біологічні особливості
Характерні клітинні особливості	Білобулярне ядро Великі ацидофільні гранули
Еозинофільні цитокіни	GM-CSF, ІЛ-3 і ІЛ-5
Цитокіни, які синтезуються еозинофілами	ІЛ-1, ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6 і ІЛ-8 Тумор-некротизуючий фактор- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) Трансформуючий фактор росту- $\alpha$ і - $\beta$ Головний інгібуючий протеїн 1а GM-CSF
Вміст маленьких лізосомальних гранул	Фагоцитоксидази – протеїни, які виробляють супероксид
Вміст великих лізосомальних гранул	Еозинофільна пероксидаза Великий основний протеїн Еозинофільний катіонний протеїн Еозинофільний нейротоксин

з алергічними реакціями, паразитозами. Злоякісна експансія клону Т-клітин, які продукують ІЛ-5, зустрічається в деяких хворих з лімфомами. Активація генної транскрипції призводить до хромосомної транслокації генів, які відповідають за продукцію ІЛ-5, що іноді відзначається у хворих на еозинофілну лейкемію.

Посилення міграції еозинофілів з циркулюючої крові в тканини ускладнює взаємодію між еозинофілами та ендотеліальними клітинами. Цей механізм опосередковується активацією молекул адгезії ендотеліальних клітин та контрлігандів еозинофілів. У початковій фазі еозинофіли прилипають до ендотелію за допомогою трьох добірок молекул адгезії ендотеліальних клітин та відповідних лігандів. Прилипання циркулюючих еозинофілів до ендотелію опосередковується впливом Р-селектину, паралельно відбувається активація CD18 ( $\beta$ 2-інтегрину) і судинного пізнього антигена-4 ( $\beta$ 1-інтегрину).  $\beta$ 2-інтегрини еозинофілів взаємодіють з міжклітинною молекулою адгезії-1 (ICAM-1) ендотеліальних клітин, тоді як  $\beta$ 1-інтегрини цих клітин – з васкулярною молекулою клітинної адгезії-1 (VCAM-1). ICAM-1 індуктується прозапальними цитокінами ІЛ-1 і фактором некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), а VCAM-1 – лише ІЛ-4. Активовані еозинофіли в нормі теж експресують  $\beta$ 1- і  $\beta$ 2-інтегрини, проте рівень їхньої експресії і споріднених з ними ендотеліальних рецепторів зростає лише за умови активації специфічного хімічного зв'язку у певних тканинах, який забезпечується хемокінами.

Міграція еозинофілів у тканини ініційована локальними молекулами хімічного зв'язку – хемокінами (хемотаксичними цитокінами), що регулюють міграцію лейкоцитів. Більшість хемокінів взаємодіє з еозинофілами за умови їх приєднання до хемокінового рецептора (CCR-3), відносно специфічного для еозинофілів. Кількість субстанцій хемокінів впливає на активність еозинофілів. При активації еозинофілів включаються такі хемокіни: похідні арахідонової кислоти – лейкотрієн В4 (LTB-4), медіатори ліпідів – фактор активації тромбоцитів (FATF), бактеріальні продукти, ІЛ-8, -16 та ін. Однак є особливі хемокіни – еозинофільний хемотаксичний фактор анафілаксії (ЕНФА), еотаксин-1 та еотаксин-2. Вони є відносно специфічними для еозинофілів. Ефект хімічного зв'язку еотаксинів з еозинофілами здебільшого зумовлений ІЛ-5. Накопичення тканинних еозинофілів регулюється молекулами хемокінів, дія яких взаємопов'язана з переміщенням і концентрацією цих клітин у тканинах-мішенях.

Еозинофіли, на відміну від нейтрофілів, можуть перебувати в тканинах упродовж тривалого часу (протягом декількох тижнів). Лише еозинофіли і базофіли містять рецептори до ІЛ-3, ІЛ-5, а до GM-CSF – не лише клітини-попередники еозинофілів і базофілів кісткового мозку, а й циркулюючі клітини. Життєвий цикл тканинних еозинофілів невідомий, але ІЛ-3, ІЛ-5 і GM-CSF пригнічують руйнування тканинних еозинофілів тільки в останні 12–24 днів після їх проникнення.

Автокринна проліферація Т-хелперів 2-го типу за участю ІЛ-4, під впливом антигенної стимуляції, призводить до секреції лейкоцитами ІЛ-5, який стимулює продукцію еозинофілів у кістковому мозку і зумовлює їх вихід у судинне русло. Т-хелпери 1-го і 2-го типів продукують ІЛ-3 і GM-CSF, які діють як еозинопоетини. Хемокіни та еотаксини, що виділяються ендотелієм, епітелієм, моноцитами і Т-лімфоцитами, з'єднуються з хемокіновим рецептором-3 еозинофілів, а це у свою

чергу призводить до міграції останніх у тканини. Після активації еозинофіли експресують високоафінний Fc-рецептор до IgE, IgG і компонентів комплементу, взаємодія яких сприяє вивільненню з еозинофільних гранул токсичних продуктів і прозапальних цитокінів: пероксидази, колагенази, катіонного протеїну, нейротоксину, лейкотрієнів, C4 та ін. Надалі еозинофіли зазнають апоптозу або некрозу і фагоцитуються макрофагами.

Поглинання апоптотаних еозинофілів запобігає виділенню тканинно-токсичних речовин, що містяться в еозинофілах. Це також призводить до вивільнення з макрофагів протизапальних цитокінів (трансформуючий ростовий фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), IL-10, простагландин E2). Під час некрозу еозинофілів вивільнюється тканинотоксичний вміст еозинофілів – протеїни, ліпіди, катіонні білки, нейротоксини). Фагоцитоз некротизованих еозинофілів макрофагами призводить до вивільнення прозапальних цитокінів (тромбоксану B2 і GM-CSF). З цієї причини при лікуванні еозинофілії використовують препарати, що індують саме апоптоз еозинофілів (ГКС, циклоспорин А, теофілін) [4].

Незважаючи на те, що еозинофіли переважно демонструють дві головні функції – модуляцію реакцій гіперчутливості негайного типу і руйнацію паразитів, постійна еозинофілія у периферійній крові може призвести до ендотеліального та ендокардіального пошкодження внаслідок внутрішньосудинної дегрануляції цих клітин. Цитолітичні ензими, що містяться в гранулах еозинофілів, пошкоджуючи ендотеліальні клітини всього організму, можуть бути причиною розвитку тромбозів або ендокардіального фіброзу [3].

Були виявлені специфічні тумор-асоційовані фактори, які стимулюють хемотаксис еозинофілів. Slungaard та ін. ідентифікували один з таких факторів у пацієнта з карциномою легень та еозинофілією. Був клонований фактор, названий еотаксином, і був продемонстрований ген, відповідальний за вироблення інтерферону- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) та IL-4. Пухлинні клітини, які секретують IL-4 та рекрутують еозинофіли, як було показано, активують ген еотаксину.

**Еозинофільна інфільтрація пухлин, згідно з даними досліджень, є хорошим прогностичним індикатором для деяких типів пухлин, зокрема карциноми кишечника і лімфоми Ходжкіна.**

IL-4, що секретується в місці пухлинної інвазії, також стимулює еозинофільну інфільтрацію пухлини. Більше того, є докази, що активовані еозинофіли можуть мати протипухлинну дію. Еозинофілія найчастіше пов'язана з пухлинами гемопоетичної системи. Виявлено, що загальним проявом злякисних пухлин гемопоетичного походження є транслокація онкогена, що виявляється в juxta-позиції відносно рецептора цитокіну і певного функціонально активного гена в залученій клітині, такого, наприклад, як ген імуноглобуліну або T-клітинного рецептора в лімфоїдній клітині. Ця транслокація може бути єдиним продуктом або причиною дисрегуляції генів, розташованих поблизу локуса розриву. Champlin і Gale показали, що місця розриву пов'язані з розвитком гострої лейкемії.

Про транслокації із залученням TEL-гена повідомлялося у випадках мієлодиспластичного синдрому, пов'язаного з еозинофілією, зокрема таких прогресуючих формах, як хронічна мієломоноцитарна лейкемія. Хоча характерна транслокація при мієлодиспластичному синдромі t(5;12) (q33; p13) пов'язана з TEL-геном рецептора тромбоцитарного фактора росту, інші транслокації із залученням TEL-гена мають той самий ефект.

Неопластичні розлади слід розглядати у цих хворих з точки зору порушення регуляції рецепторів генів – JAK2V<sup>617</sup> (янус-кінази), KIT<sup>D816V</sup> (тирозинкінази) або перегрупування PDGFRA (рецептор тромбоцитарного фактора росту,  $\alpha$ -поліпептид), PDGFRB (рецептор тромбоцитарного фактора росту,  $\beta$ -поліпептид) або FGFR1 (рецептор фактора росту фібробластів-1), PCM1-JAK2 і, рідше, BCR-JAK2, ETV6-JAK2, ETV6-ABL1 або ETV6-FLT3. Цікаво, що порушення регуляції рецепторів гена янус-кінази також асоціюється з гіперкоагуляційним синдромом, що супроводжує ідіопатичний ГЕС [1, 2, 13, 23].

Еозинофілія часто пов'язана з лімфомаю Ходжкіна, особливо при нодулярному склерозі і змішано-клітинному варіанті, які найчастіше зустрічаються в педіатричній практиці. Використовуючи гібридизацію *in situ*, деякі дослідники ідентифікували підвищені рівні IL-5, який є месенджером ДНК у клітинах Ріда–Штернберга. Хоча історія лихоманки і лімфаденопатії у таких пацієнтів припускає хворобу Ходжкіна, наявність нейтропенії, як і еозинофілії, а також нормальна швидкість осадження еритроцитів і розподіл лімфаденопатії є нехарактерними для цього захворювання. Якщо хвороба Ходжкіна має тенденцію поширюватися по прилеглих групах лімфатичних вузлів, то шийна лімфаденопатія і гепатоспленомегалія без поширеного медіастинального захворювання маловірогідна. Більш того, гепатомегалія не є типовою ознакою лімфоми Ходжкіна і незвична для дітей віком до 7 років. До інших типів лімфом, які можуть бути пов'язані з еозинофілією, відносять лімфобластну лімфому з мієлоїдною гіперплазією (біфенотипова злякисна пухлина), що пов'язана з транслокацією 8-ї і 13-ї хромосом. Пацієнти з такими порушеннями зазвичай старші 18 років і мають ізольовану лімфаденопатію, іноді – спленомегалію або системні симптоми, але не гепатомегалію.

### Основні клінічні синдроми

Згідно з міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), еозинофільний синдром виділено в окремий діагноз з кодом D72.1. Як патологічний синдром він супроводжує деякі хвороби, що потрібно відзначати у діагнозі додаванням коду еозинофільного синдрому до коду основної хвороби:

- паразитарна інфекція, еозинофільний синдром – B50-B83, D72.1;
- алергічні хвороби, еозинофільний синдром – T78.7, D72.1;
- медикаментозна алергія, еозинофільний синдром – T88.7, D72.1;
- системні ураження сполучної тканини, еозинофільний синдром – M30-M36, D72.1;
- новоутворення, еозинофільний синдром – C00-D48, D72.1;
- первинні імунodefіцити, еозинофільний синдром – D80-D89, D72; або еозинофільні хвороби (легенева еозинофілія – J82, еозинофільний лейкоз – C92.7);



- еозинофільний гастрит або гастроентерит – K52.8. Окрім системних аутоімунних захворювань еозинофілія може спостерігатися при локальних запальних процесах, які бувають важко відрізнити від ранніх стадій ГЕС.

**До еозинофільних синдромів належать:**

- ГЕС – діагноз винятку, коли кількість еозинофілів перевищує 1500 клітин/мкл, зберігається більше ніж 6 міс, а паразитарні, алергічні та інші причини виключені;
- шкірні ураження, які можуть бути пов'язані з еозинофілією: атопічний дерматит, кропив'янка, бульозний пемфігоїд, короста та токсична еритема новонародженого;
- легеневі еозинофілії (синдром Леффлера, бронхіальна астма, алергічний бронхолегеневий аспергілез, гіперсенситивний альвеоліт і васкуліт Чарджа–Стросс). Відсутність легневих симптомів, незважаючи на посилення інтерстиціального малюнка на рентгенограмі, не відповідає жодному з цих захворювань;
- еозинофілія може виявитися неспецифічною реакцією на різні злоякісні пухлини.

**Диференційна діагностика** за наявності гіпереозинофілії проводиться між багатьма захворюваннями:

I. Захворювання шкіри: пухирчатка, шкірний лишай, еозинофільний целюліт (синдром Велл) та ін.

II. Хвороби легень: синдром Леффлера, легенева інфільтрація з еозинофілією (ЛІЕ-синдром). Саркоїдоз.

III. Новоутворення усіх типів, особливо з метастазуванням і некрозом пухлини.

IV. Інфекційні хвороби: туберкульоз, скарлатина, кір, лімфохоріональний вірус, стафілококова інфекція.

V. Хвороби органів травлення: еозинофільна гастроентеропатія, виразковий коліт, хвороба Крона.

VI. Хвороби серця: синдром Дресслера, еозинофільний міокардит Кімурі, ендокардит Леффлера.

VII. Опромінення.

VIII. Тютюнопаління.

IX. Деякі отруєння (нікель, свинець).

X. Адреналова гіперпродукція.

XI. Генетичні і вроджені хвороби: гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром Джоба (синдром

гіперімуноглобулінемії Е), тяжкий комбінований вроджений імунodefіцит, поєднання тромбоцитопенії з відсутністю променевої кістки, ідіопатична родинна еозинофілія.

XII. Недоношеність.

XIII. Гіпервітаміноз B<sub>12</sub>.

**Ідіопатичний ГЕС** – стан, який охоплює гетерогенну групу таких ознак, як:

1) персистенція еозинофілії понад 1500 клітин/мкл тривалістю більше ніж 6 міс;

2) відсутність відомої причини еозинофілії, незважаючи на комплексне обстеження;

3) симптоми залучення органів-мішеней (спленомегалія, гепатомегалія, серцева патологія, вогнищеве або дифузне ураження ЦНС, легневий фіброз, лихоманка, анемія, тромбози різної локалізації), а також гістологічно доведена еозинофільна інфільтрація ураженого органа або тканини або наявність об'єктивного доказу клінічної патології, асоційованої з еозинофілією, якщо немає іншої виявленої її причини.

Найчастіше ГЕС зустрічається у пацієнтів віком 20–40 років, але спостерігається також і в дітей. Хлопчики хворіють частіше за дівчаток у співвідношенні 4:1. У дітей розвиток ГЕС може асоціюватися з трисомією 8-ї або 21-ї хромосом [4]. Диференційну діагностику гіпереозинофілії, гіпер-IgE-синдрому, харчової алергії та атопічного дерматиту наведено в таблиці 2.

Клінічна презентація ГЕС проявляється загальними неспецифічними симптомами:

- втрата апетиту, слабкість, втрата маси тіла, періодичний біль у животі;
- лихоманка, нічна пітливість;
- персистуючий непродуктивний кашель, біль у грудній клітці;
- шкірний висип;
- порушення функції серця;
- у гемограмі відзначається гіперлейкоцитоз (30,0–100,0x10<sup>9</sup>/л), виразна еозинофілія – до 50–90% від загальної кількості лейкоцитів.

Таблиця 2. Диференційна діагностика гіпереозинофілії, гіпер-IgE-синдрому, харчової алергії та атопічного дерматиту

Показники	Гіпереозинофілія [16]	Гіпер-IgE-синдром [2, 5]	Харчова алергія [17–19]	Атопічний дерматит [4]
Вік	5 міс (базується на 1 дослідженні)	Від кількох днів чи тижнів життя	Від народження до 3 років	Від народження до 3 років
Стать	Хлопчики/дівчатка у співвідношенні 9:1	Немає статевих переваг	Хлопчики	Немає статевих переваг
Поширеність	1:200 000	Захворюваність < 10 <sup>-6</sup>	0,1–7% дитячої популяції	10–15% дитячої популяції
Системні прояви	Серцево-судинні Неврологічні Гематологічні Гастроінтестинальні та ін.	Абсцеси, пневмонія, кандидоз шкіри та слизових оболонок, аномалії сполучної тканини, затримка прорізування перших зубів	Респіраторні (астма, риніт), гастроінтестинальні (блювання, діарея, абдомінальний біль), анафілаксія	У 50–80% дітей розвиваються інші атопічні хвороби, такі як алергічний риніт і астма
Шкірні прояви	У більшості випадків ураження у вигляді ангіонабряку чи кропив'янки або вузлуватої еритеми, папул і вузликів	Висипання зазвичай з'являються на обличчі і/або волосистій частині голови як рожеві чи червоні папули, які потім стають пустулами, після виділення гною – кірочками	Атопічний дерматит, герпетичний дерматит, глютеніт, молочна та соєва ентеропатія, еозинофільний гастроентерит, кропив'янка	Розповсюдження висипань пов'язане з віком, в ранньому віці залучаються щокі, зовнішні поверхні верхніх і нижніх кінцівок
Прогноз	Залежно від тяжкості органних уражень. Небезпека злоякісних хвороб крові	Сприятливий, якщо лікування призначене своєчасно	У близько 80% дітей з алергією на молоко та яйця симптоми зникають до 5 років, у 20% дітей з алергією на арахіс симптоми зникають з віком	Приблизно у третині дітей з атопічним дерматитом і харчовою алергією клінічні прояви зникають до 1–3 років

Залучення у процес органів і систем характеризується стадійністю. Так, кардіоваскулярні ураження при ГЕС мають три стадії:

- на ранній, гострій, стадії (5–6-й тиждень хвороби) відбувається дегрануляція еозинофілів у серцевому м'язі;
- з 10-го місяця хвороби розвивається субактивна тромботична стадія;
- з 24-го місяця захворювання фіксується хронічна стадія фіброзу, коли залучаються обидва шлуночки і формується недостатність мітрального і трикуспідального клапанів. З'являються ознаки гіперкоагуляції: основні протеїни еозинофілів інактивують тромбомодулін, внаслідок чого стає неможливою активація протеїну С. Можуть формуватися внутрішньосерцеві тромби, тромбози глибоких вен кінцівок, синусів. З боку нервової системи може розвиватися енцефалопатія зі зміною поведінки і когнітивної функції, інсульт, крововилив у сітківку, периферійна нейропатія. Клінічні прояви з боку травного тракту відзначаються ураженням того чи іншого відділу органів травлення. У випадку інфільтрації еозинофілами печінки з'являються ознаки гепатопатії, а внаслідок інфільтрації *lamina propria* і гіпоплазії епітелію тонкого кишечника спостерігається діарея та синдром мальабсорбції.

У комплексі лікування ГЕС використовують ГКС, гідроксисечовину, INF- $\alpha$ , вінкристин, тіогуанін, етопозид. Останнім часом проводять випробування ефективності і безпеки використання інгібіторів тирозинкінази (імаїнібу).

Найчастіша причина еозинофілії у всьому світі – це **паразитарна інвазія**, зокрема вісцеральні гельмінтози. Еозинофілія може зустрічатися при малярії, лямбліозі або амебіазі. Треба враховувати також вісцеральні форми токсокарозу (*larva migrans*); *Toxocara canis*, виявлена у собак, є аналогом *Toxocara cati* у котів. Частіше зустрічається серед маленьких дітей, які більш схильні до геофагії, вісцеральний токсокароз може зустрічатися і в дітей старшого віку.

До характерних клініко-параклінічних ознак паразитозів належать лихоманка, лейкоцитоз, персистуюча еозинофілія, гіпергамаглобулінемія і гепатомегалія. Серед інших проявів виділяють нездужання, анемію, кашель (іноді може розвиватися пухмоніт), міокардит, енцефаліт і навіть геморагічні висипання та судоми.

Діагностика може бути дуже складною. Ідентифікувати захворювання можна на підставі таких ознак, як гіпереозинофілія і гіпергамаглобулінемія, що пов'язано з підвищенням титрів анти-А та анти-В-ізогемаглютининів у крові. Мікроскопічна ідентифікація мігруючих форм паразитів у матеріалі біопсії печінки розглядається як діагностична, але негативний результат не виключає діагнозу паразитозу. Більш певний діагноз може бути встановлений за наявності антитіл до токсокар у тканині печінки.

До **алергічних реакцій**, які зазвичай обумовлюють периферійну еозинофілію, належать атопічні захворювання, такі як бронхіальна астма і поліноз, та вторинні алергічні прояви, такі як реакції гіперчутливості до медичних препаратів. Хоча пацієнти з атопічними хворобами можуть мати абсолютну кількість еозинофілів вище ніж 1000/мкл, вважається, що у таких пацієнтів слід виключити системне захворювання, особливо у дитини

з ознаками, які викликають занепокоєння, такими як лімфаденопатія і гепатоспленомегалія.

**Еозинофільний езофагіт** – алергічне запальне захворювання стравоходу – є результатом складних змішаних IgE- і клітинно-опосередкованих реакцій. Всмоктування харчових алергенів/аероалергенів може стимулювати дендритні клітини слизової оболонки за допомогою низки цитокінів (так званих алармінів (англ.: *alarmins*), до числа яких належить тимусний стромальний лімфопоетин. Ці стимулировані клітини в свою чергу запускають Th2-відповідь, активуючи еозинофіли та опасисті клітини, що призводить до індукції трансформуючого фактора росту-1 (TGF-1) і періостину, які сприяють осадженню колагену. Цей каскад активації може призвести до фіброзу і субепітеліального ремоделювання, результатом якого є звуження/стриктура стравоходу.

Симптоми еозинофільного езофагіту варіюють від розладів харчування та блювання (у малюків) до болю у животі, дисфагії і здавлення їжею (у дітей старшого віку і дорослих) [13, 14]. У 50% хворих спостерігають також атопічні захворювання (бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит, IgE-залежні харчові алергії). Скарги неспецифічні і можуть з віком змінюватися. У дітей домінують труднощі під час годування, відмова від прийому їжі, а також затримка приросту маси тіла і росту; у дорослих – дисфагія і епізоди застрягання шматків їжі; характерно уникнення продуктів, що створюють проблеми з ковтанням, тривалий період пережовування, запивання їжі великою кількістю рідини. Можуть спостерігатися загрудинний біль і симптоми шлунково-стравохідного рефлюксу.

При лабораторному дослідженні у 5–50% хворих виявляється незначна еозинофілія периферійної крові, близько 70% – підвищення загального рівня IgE в крові, а також IgE-специфічних до харчових і аерозольних алергенів. При ендоскопії виявляють кругові складки, кільця слизової оболонки (трахеалізація стравоходу), поздовжні борозни, грудки їжі, нальоти білого кольору, відсутність судинного малюнка, гіперемію і набряк слизової оболонки, при запущеній хворобі – стенози. Нормальна картина слизової оболонки стравоходу (у 10% хворих) не виключає еозинофільний езофагіт.

При гістологічному дослідженні біоптатів (2–4 зразки, зазвичай досліджують дистальну і проксимальну частини стравоходу) виявляють наявність еозинофілів у епітелії та інших шарах стінки стравоходу, накопичення еозинофілів (мікроабсцесів), розширення міжклітинних просторів, гіпертрофію і подовження сосочків базальної мембрани, а також фіброз базальної мембрани слизової оболонки.

Диференційна діагностика еозинофільного езофагіту проводиться з гастроєзофагальною рефлюксною хворобою, а також іншими причинами еозинофілії стравоходу: еозинофілія стравоходу, що відповідає на лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП; коли хворий без істотного рефлюксу, з гістологічно підтвердженою еозинофілією стравоходу відповідає клінічно і гістологічно на 2-місячне лікування ІПП; механізм невідомий); еозинофільний гастроентероколіт, хвороба Крона; ГЕС, целіакія, ахалазія стравоходу, хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, гіперчутливість до лікарських препаратів, грибкові та бактеріальні інфекції, хвороба «трансплантат проти хазяїна», пухирчатка.

Еозинофільний езофагіт можна лікувати за допомогою дієтичних лікувальних сумішей на основі амінокислот, емпіричної дієти з обмеженням харчового білка [14]. На сьогодні контроль перебігу еозинофільного езофагіту ускладнюється невизначеністю етіології і відсутністю неінвазивних маркерів захворювання. Моніторинг прогресування хвороби і відповідь на лікування потребують проведення гастроскопії, що не завжди можливо у маленьких дітей, а елементні дієти і довгострокові обмеження білкових продуктів в раціоні погано переносяться дітьми, що потребує проведення наступних досліджень для розробки практичних рекомендацій дієтотерапії.

При *еозинофільному гастроентериті* діє автоімунний механізм активації каскаду комплементу опасистими клітинами. Хворі мають такі симптоми, як пообідня нудота, блювання, судоми, навколупупковий біль і неформлені рідкі випорожнення. У фекаліях можуть виявлятися кристали Шарко–Лейдена, які є продуктами деградації еозинофілів. При ректороманоскопії і ректосигмоїдній біопсії часто виявляється стовщення стінки кишечника. Патогенез цієї хвороби до кінця не вивчений, проте є вагомі докази на користь автоімунного механізму його розвитку.

**Еозинофільний цистит** — це таке запалення сечового міхура, яке не відповідає на стандартне лікування циститу, наприклад, інтерстиціальний цистит при туберкульозі і новоутвореннях сечового міхура, або такий, що виникає як вторинний процес на тлі алергічних або імунних захворювань. Постійною ознакою цих станів є еозинофілія у крові і слизовій оболонці сечового міхура. Захворювання зазвичай має хронічний перебіг і у деяких хворих спричинюється харчовими алергенами.

**Еозинофільний міозит.** Ця патологія може проявлятися у вигляді м'язової псевдопухлини, що супроводжується еозинофілією. Іноді спостерігається локальний набряк і болочість в ділянці великих м'язових груп, які важко відрізнити від проявів паразитарних уражень м'язів, наприклад, трихінельозу або цистицеркозу. Зазвичай біль і набряк виникають у кінцівках, іноді залучається шкіра. Окрім того, можуть бути загальні симптоми, такі як лихоманка і нездужання. Еозинофільний міозит може бути одним з проявів ГЕС або, що буває частіше, виступати ізольованим феноменом.

**Еозинофільний фасціїт (*fasciitis eosinophilicum*),** синоніми: синдром Шульмана, дифузний фасціїт. Американський ревматолог L. Shulman в 1974 р. вперше описав двох чоловіків, у яких після значного фізичного навантаження з'явився набряк, а потім стійке ущільнення шкіри різних ділянок кінцівок, що супроводжувалося еозинофілією периферійної крові і гіпергамаглобулінемією. За допомогою глибокої біопсії виявлено потовщення підшкірної фасції, її лімфоцитарна і плазматична інфільтрація. Він запропонував назву хвороби «дифузний фасціїт». У зв'язку з наявністю еозинофілії в інфільтратах Rodnan і співавт. (1975) застосовували термін «еозинофільний фасціїт», а Caperton і Hathaway (1975) — «синдром Шульмана». Дотепер у світовій літературі є описи більше ніж 30 хворих з еозинофільним фасціїтом, які належать переважно ревматологам.

L. Shulman вважав, що цей синдром є самостійним захворюванням, оскільки клінічні і лабораторні дані відрізняються від таких при склеродермії. Деякі дерматологи (Caperton, Bennet, Feinstein) схильні розглядати його як різновид системної склеродермії. Atherton висловив

думку про те, що, можливо, склередема Бушке та еозинофільний фасціїт є варіантами одного захворювання. На думку Boisen, наявність антитіл проти ДНК і гістологічні зміни наближають дане захворювання до дерматомиозиту. На відміну від склеродермії, у патогенезі запального процесу при еозинофільному фасціїті деградує опасистих клітин має більше значення, ніж відкладення імунних комплексів. Швидше за все, еозинофільний фасціїт і системна склеродермія можуть бути близькі за своєю етіологією, але клінічно, гістологічно і за перебігом це, мабуть, два різних захворювання.

При діагностиці еозинофільного фасціїту враховують наступні ознаки: дебюту захворювання передують значне фізичне навантаження; болочість і ущільнення шкіри, зазвичай дистальних ділянок кінцівок; згинальні контрактури; відсутність синдрому Рейно і вісцеральної патології; еозинофілія крові, збільшення рівня сироваткових імуноглобулінів; при гістологічному дослідженні виявляється потовщення фасції (підшкірної і міжм'язової) внаслідок розвитку фіброзу і периваскулярних інфільтратів, що складаються з лімфоїдних, плазматичних клітин і гістіоцитів з наявністю еозинофілів, відсутні виражені зміни шкіри і м'язів; ГКС-терапія зазвичай сприятлива.

При проведенні диференційної діагностики слід звернути увагу на реактивну еозинофілію новонароджених. Легка еозинофілія (дещо більше 700 клітин/мкл) спостерігається у 75% недоношених новонароджених. Підвищення кількості еозинофілів відзначається на 2–3-й тиждень життя і триває від декількох днів до декількох тижнів. Еозинофілія недоношених може корелювати з високим ризиком розвитку сепсису, особливо асоційованого з грамнегативною мікрофлорою. Повна відсутність еозинофілів у периферійній крові новонароджених також є дуже поганою прогностичною ознакою [2–4].

Враховуючи розмаїття патології, при якій спостерігається еозинофілія, а також тяжкість їх ускладнень, для диференційної діагностики реактивних еозинофілій розроблений **діагностичний алгоритм**, який охоплює низку лабораторних та клініко-інструментальних досліджень.

**За наявності легкої і середньотяжкої еозинофілії виконують наступні лабораторні дослідження:**

- аналіз калу на наявність цист, яєць і фрагментів паразитів;
- серологічні маркери паразитарних інфекцій, рівень IgM, IgG та IgE;
- для виключення системних хвороб сполучної тканини: антинуклеарні антитіла, антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла, антитіла до дволанцюгової ДНК.

**При ураженні травного каналу для діагностики виконують:**

- серологічні маркери вірусних гепатитів;
- молочні преципітини;
- диференційну діагностику «синдрому подразненого кишечника», а також визначення ШОЕ;
- ендоскопію, біопсію слизової оболонки кишки;
- радіологічні дослідження органів черевної порожнини за показаннями;
- рентгенографію органів грудної клітки;
- біохімічне дослідження крові для визначення печінкової і ниркової функцій.

**З метою виключення можливих органних уражень проводять:**

- Ехо-КГ, ЕКГ;
- визначення концентрації кардіального тропоніну Т у сироватці крові;
- у деяких пацієнтів – біопсію печінки;
- функціональні легеневі проби;
- неврологічне обстеження: огляд, електроенцефалограму (ЕЕГ), дослідження очного дна, нервової провідності, радіологічне дослідження головного мозку.

*При тривалій тяжкій еозінофілії використовують* методи визначення клональності (імунофенотипування, цитогенетичне дослідження кісткового мозку).

### Прогноз

Гіпереозінофілія є гетерогенним синдромом і характеризується розмаїттям клінічної симптоматики. Контрольована гемічна і тканинна еозінофілія має важливе значення для запобігання ушкодженням органів. Незважаючи на поліпшення медикаментозного впливу, ГЕС залишається тяжким захворюванням з поганим прогнозом для більшості пацієнтів.

### Лікування

В даний час методи лікування є недостатньо ефективними і безпечними. Класичний алгоритм терапії, розроблений Національним інститутом здоров'я (НИН, США), передбачає поступову ескалацію терапії, яка залежить від ступеня еозінофілії та клінічного статусу пацієнта [2]. Хворі, в яких не розвивається прогресуюча органна дисфункція, зазвичай не потребують спеціального лікування, однак мають перебувати під ретельним спостереженням [2]. Пацієнтам з легкою формою хвороби тільки зі шкірним синдромом показане симптоматичне лікування разом із суворим спостереженням [2, 3]. Пацієнти з ураженням внутрішніх органів потребують більш інтенсивного лікування [2, 3]. У цьому випадку

рекомендована довготривала підтримувальна терапія (на відміну від агресивного лікування, яке призначене для досягнення «ремісії») як ефективніша для запобігання розвитку пошкодження органів і тканин.

ГКС вважаються першою лінією симптоматичної терапії хворих з ГЕС [3, 9, 23]. Зазвичай призначають преднізон в дозі 1 мг/кг/добу (до 60 мг), оскільки він швидко знижує рівень еозінофілів [3, 9]. Як засоби другої лінії терапії можуть призначатися цитотоксичні агенти (гідроксисечовина, вінкрисдин, циклофосфамід, метотрексат), «модифікатори біологічної відповіді» (INF- $\alpha$ , циклоспорин А). Краще розуміння біологічної сутності еозінофілів та механізмів їх впливу призвело до появи нових методів лікування, в тому числі біологічної (таргетної, тобто точкової) терапії, які спрямовані на досягнення мети. Нові агенти, такі як імаїніб, меполізумаб, бенралізумаб, реслізумаб, націлені на конкретні порушення, пов'язані з ГЕС (інгібування IL-5, тирозинкінази), і мають потенціал для покращання клінічних результатів у хворих на ГЕС.

ГЕС – яскравий приклад використання високотехнологічних лабораторних досліджень, експериментальних моделей, даних прикладної академічної науки у практиці для діагностики та уточнення складних клінічних ситуацій.

### Список літератури

1. Гематологія та трансфузіологія. Під ред. проф. С.М. Гайдукіної. ВПЦ «Три крапки». 2001. С. 361–379.
2. Brito-Babapulla F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. Br. J. Haematol. 2003. № 121. P. 203–223.
3. Gilbert-Barnes E., Barnes L.A. Clinical use of pediatric diagnostic tests. Lippincott Williams and Wilkins. 2002. P. 383–384.
4. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed, Elsevier Inc. 2005. P. 235–241.
5. Плахута Т.Г., Сосков Г.И., Миронова В.Г. Дифференциальный диагноз лейкомоидной реакции у детей. Клиническая лабораторная диагностика. 2000. № 1. С. 48–49.
6. Hypereosinophilic Syndrome: An Update / H.J. Wilkins, M.M. Crane, K. Copeland et al. Am. J. Hematol. 2005. № 80. P. 148–157.
7. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndrome / J.K. Garrett, S.C. Jameson, B. Thomson et al. J Allergy Clin Immunol. 2004. 113 (1). P. 115–119.

## СИНДРОМ ГИПЕРЕОЗИНОФИЛИИ: СОВРЕМЕННАЯ СУЩНОСТЬ, РАЗНООБРАЗИЕ ПРИЧИН, СЛОЖНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ВЫБОРА ТЕРАПИИ

Е. В. Поночевная, Е. Н. Охотникова

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

### Резюме

Гиперэозинофилия относится к лейкомоидным реакциям, специфические изменения при которых подобны таковым при лейкомиах или других опухолях кровяной системы, но которые не трансформируются в опухоль. Гиперэозинофилия характеризуется наибольшим количеством осложнений, а их дифференциальная диагностика бывает очень сложной. Учитывая разнообразие патологии и тяжесть осложнений, для дифференциальной диагностики реактивных эозинофилий разработан диагностический алгоритм, который охватывает ряд лабораторных и клинико-инструментальных исследований.

**Ключевые слова:** гиперэозинофильный синдром, эозинофилия, эозинофилы, цитокины, дифференциальная диагностика.

## HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME: MODERN CONTENT, VARIETY OF CAUSES, DIFFICULTY OF DIAGNOSIS AND CHOICE OF THERAPY

E.V. Ponochevna, E.N. Okhotnikova

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

### Abstract

Hypereosinophilia refers to leukemoid reactions, specific changes in which are similar to those in leukemias or other hematopoietic system tumors, but which do not transform into a tumor. Hypereosinophilia is characterized by the greatest number of complications, and their differential diagnosis is very difficult. Given the variety of pathology and the severity of complications, a diagnostic algorithm has been developed for the differential diagnosis of reactive eosinophilia, which covers a number of laboratory and clinical-instrumental studies.

**Key words:** hypereosinophilic syndrome, eosinophilia, eosinophils, cytokines, differential diagnosis.