



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Склянная Е.В., Кардашевская Л.И., Шевелек А.Н.

Эозинофилии и гиперэозинофильный синдром в клинической практике

Докладчик: доцент кафедры госпитальной терапии ДонНМУ им. М. Горького,
зав. отделом гематологии ИНВХ им. В.К. Гусака
к.мед.н. Склянная Елена Валериевна

Донецк, 2022

- Gotlib J. **World Health Organization**-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017 Nov; 92(11): 1243-1259.
- Butt N.M., Lambert J., Ali S., Beer P.A., Cross N.C., Duncombe A., Ewing J., Harrison C.N., Knapper S., McLornan D., Mead A.J., Radia D., Bain B.J.; **British Committee for Standards in Haematology**. Guideline for the investigation and management of eosinophilia. Br J Haematol. 2017 Feb; 176(4): 553-572.
- Туркина А.Г. , Немченко И.С. , Челышева Е.Ю. , Гусарова Г.А. , Хорошко Н.Д. , Абдулкадыров К.М. , Голенков А.К. З, Горячева С.Р. , Зарицкий А.Ю. , Ковригина А.М. , Куцев С.И. , Ломайа Е.Г. , Мартынкевич И.С. , Меликян А.Л. , Обухова Т.Н. , Пospelова Т.И. , Шуваев В.А. **Национальное гематологическое общество**. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний в эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома. -2018.-36 с.

Определение

- **Эозинофилия** - повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более $0,6 \times 10^9$ /л
- **Гиперэозинофилия (большая эозинофилия)** - повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более $1,5 \times 10^9$ /л
- **Гиперэозинофильный синдром** – стойкое (> 6 мес) увеличение числа эозинофилов в периферической крови > 1,5 Г/л, сопровождающееся поражением органов и тканей.

Актуальность проблемы

- Распространенность около 7 % в общей популяции
- Встречается в практике врачей различных специальностей (терапевтов, аллергологов, инфекционистов, пульмонологов, дерматологов, гастроэнтерологов, кардиологов, гематологов и др.)
- Обширный список причин эозинофилии
- Трудности диагностики заболеваний, лежащих в основе

Классификация



Клональные эозинофилии

1. Острые миелоидные лейкозы.
2. Хронические миелопролиферативные заболевания:
 - а. с молекулярными маркерами, определяющими нозологическую форму:
 - BCR-ABL + хронический миелолейкоз
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена PDGFRA
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена PDGFRB
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена FGFR1
 - системный мастоцитоз с мутацией гена c-KIT (наиболее распространена D816V)
 - б. Определяемые по клинико-гистологической картине и дополнительным признакам:
 - хронические МПЗ, включая хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (CEL, NOS – по классификации ВОЗ 2008)

Реактивные эозинофилии

Инфекции:

- паразитозы, особенно тканевые: описторхоз, трихинеллез, токсокароз, эхинококкоз, филяриоз, аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз;
- хронические инфекции (туляремия, хламидийная пневмония, болезнь «кошачьих царапин», скарлатина, туберкулез, лепра, гепатиты А, В и С, инфекционный мононуклеоз, гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, аспергиллез
- ВИЧ-инфекция
- период восстановления после бактериальных инфекций

Реактивные эозинофилии

Аллергия:

- атопические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема, крапивница
- пищевая аллергия
- лекарственная аллергия - особенно на фоне приема антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов, используемых в ревматологии, противосудорожных и аллопуринола

Реактивные эозинофилии

Заболевания легких:

- острая и хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония (болезнь Леффлера).

Реактивные эозинофилии

**Заболевания желудочно-кишечного тракта,
ассоциированные с эозинофилией:**

- первичный или вторичный эозинофильный эзофагит
- первичный или вторичный гастроэнтерит, включая целиакию
- первичный или вторичный колит

Реактивные эозинофилии

Аутоиммунные и воспалительные заболевания:

- заболевания соединительной ткани (склеродермия, узелковый периартериит, системная красная волчанка и т.д.)
- синдром Чарга-Стросса (эозинофильный васкулит)
- эозинофильный фасциит
- болезнь Кимура (фолликулярная гиперплазия, эозинофильные инфильтраты, пролиферация венул)
- саркоидоз
- хронический панкреатит
- синдром эозинофилии-миалгии.

Реактивные эозинофилии

Злокачественные заболевания:

- лимфопролиферативные заболевания, где эозинофилы не являются частью патологического клона (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, особенно Т-клеточные)
- солидные опухоли (особенно с метастазами в костный мозг).

Реактивные эозинофилии

- Наличие клональных Т-лимфоцитов с aberrantным иммунофенотипом (CD3- CD4 +), но без признаков лимфопролиферативного заболевания
- Эндокринная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС)

- повышение числа эозинофилов свыше 1.5×10^9 /л продолжительностью более 6 месяцев
- причина эозинофилии не установлена
- имеются признаки поражения органов (сердце, нервная система, легкие и др.)

Миелопролиферативный вариант ИГЭС

Миелопролиферативный вариант ИГЭС – это особый вариант, при котором есть симптомокомплекс, характерный для миелопролиферативного процесса: **гепатоспленомегалия, миелоцитарный сдвиг в формуле крови, миелоидная гиперплазия в костном мозге.** При этом **нет бластоза,** характерного для CEL NOS, и всеми доступными методами **не выявлены патологические клоны.**

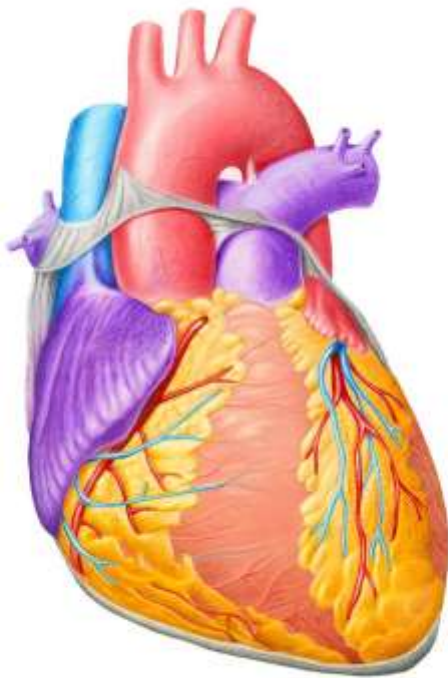
Миелопролиферативный вариант ИГЭС

- исключены заболевания, сопровождающиеся реактивной эозинофилией
- не подтверждена клональность

Но:

- увеличены размеры селезенки, печени
- лейкоцитоз, в особенности, с миелоцитарным сдвигом, базофилия, моноцитоз, может быть анемия, тромбоцитопения
- не повышено количество бластов в крови и костном мозге
- в трепанобиоптате увеличение клеточности кроветворной ткани, расширение гранулоцитарного ростка с преобладанием клеток эозинофильного ряда
-

Клинические проявления



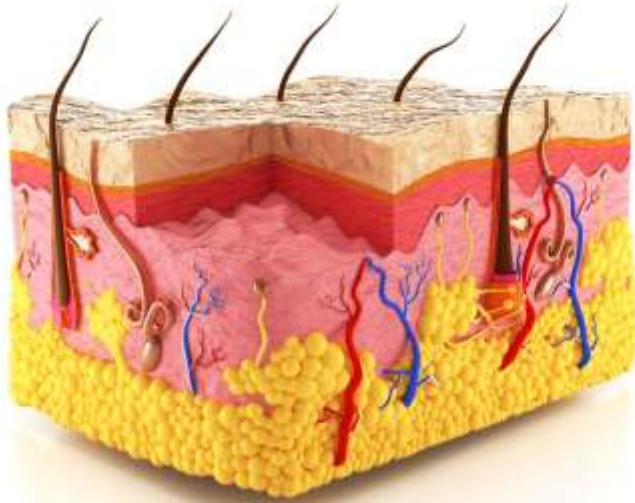
- сердечная недостаточность
- кардиомиопатия, миокардит
- аритмии
- перикардальный выпот
- некроз миокарда
- эндокардит Леффлера с вовлечением клапанов
- тромбозы и тромбоэмболии
- миокардиальный фиброз

Клинические проявления



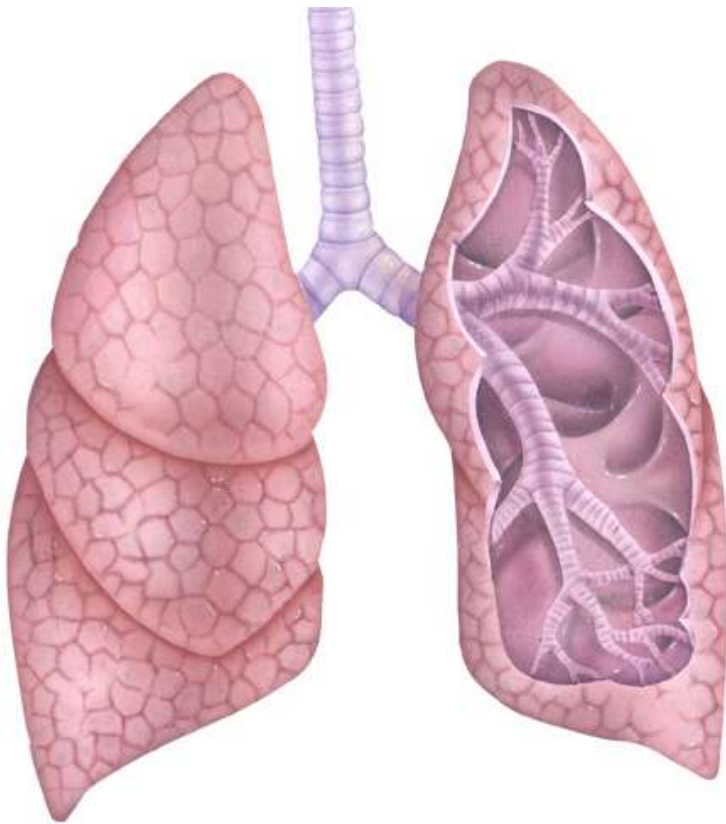
- тромбозы и эмболии сосудов головного мозга
- энцефалопатия (когнитивная и/или центральный парез)
- периферическая полинейропатия (системная, сенсорная или моторная)

Клинические проявления



- уртикарная сыпь
- ангионевротический отек
- зуд
- папулезные или узловатые элементы
- изъязвления кожи и/или слизистых оболочек

Клинические проявления



- хронический, непродуктивный кашель
- Бронхообструкция
- выпот в плевральную полость
- вторичные симптомы, обусловленные поражением сердца

Клинические проявления



- диарея (перемежающаяся или постоянная)
- неспецифические абдоминальные симптомы
- селективное поражение отдельных участков желудочно-кишечного тракта

Клинические проявления



- артралгии, чаще крупных суставов
- артриты
- миалгии

Цели обследования больного с персистирующей эозинофилией

**Цели
обследования**

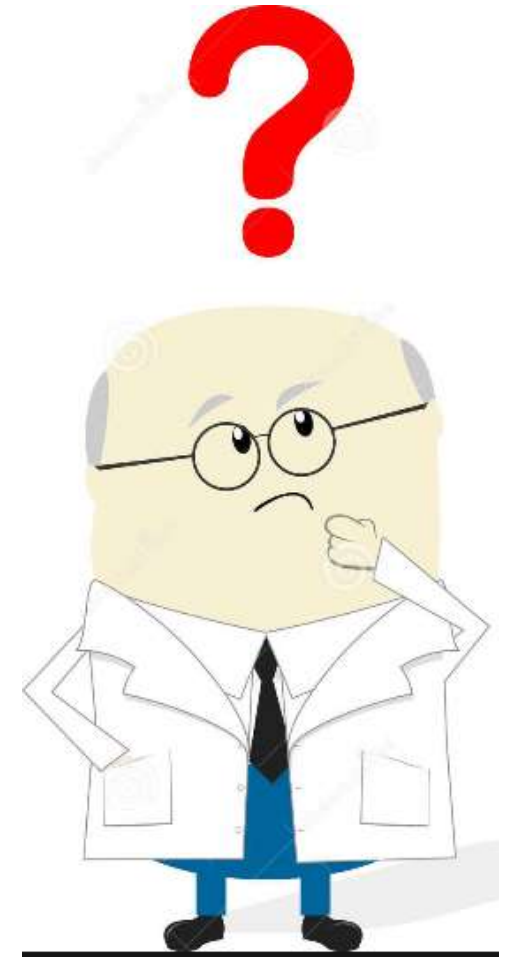
```
graph TD; A[Цели обследования] --> B[Поиск причины эозинофилии]; A --> C[Диагностика последствий эозинофилии (поражения органов-мишеней)];
```

Поиск причины
эозинофилии

Диагностика последствий
эозинофилии (поражения
органов-мишеней)

Сбор жалоб и анамнеза, выделение ведущего синдрома

- Аллергические расстройства?
- Кожные высыпания?
- Лимфаденопатия?
- Кардиореспираторные симптомы?
- Желудочно-кишечные симптомы?
- Общие симптомы (лихорадка, ночная потливость, потеря веса, зуд кожи)?
- Путешествия, особенно в тропические страны?
- Контакт с животными?
- Лекарственные препараты?



Обязательные лабораторные исследования

- ОАК с подсчетом количества клеток вручную!
- Биохимические показатели крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза
- Коагулограмма: протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген
- Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением уровня IgE

Обязательные инструментальные исследования

- Рентгенография грудной клетки
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, селезенки, лимфатических узлов, почек; средостения - с целью выявления увеличенных лимфатических узлов
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях
- Эхокардиография (Эхо КГ).

У лиц с подозрением на инфекционную причину:

- **Консультация инфекциониста**
- микроскопия свежего стула на яйца и кисты паразитов
- серологические тесты на наличие паразитарных инфекций (стронгилоидоз, шистосомоз, филяриаз, токсокариоз)
- серологические тесты на наличие АТ к возбудителям инфекций
- ПЦР для определения ДНК и РНК предполагаемого возбудителя

У лиц с подозрением на аллергическую этиологию эозинофилии

- **Консультация аллерголога**
- Уровни IgE, специфичных для различных аллергенов
- Кожные аллергические пробы

У лиц с подозрением на желудочно-кишечные расстройства:

- **Консультация гастроэнтеролога**
- ФГДС, колоноскопия / ректороманоскопия
- Амилаза сыворотки
- Серологические исследования на целиакию (а/т к тканевой трансглутаминазе)
- Биопсия пораженных тканей

У лиц с подозрением на системные заболевания соединительной ткани:

- **Консультация ревматолога**
- Антинуклеарные антитела (ANA)
- Антитела с двуспиральной ДНК (dsDNA)
- Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (ACCP)
- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)
- Биопсия кожно-мышечного лоскута

У лиц с подозрением на респираторное заболевание:

- **Консультация пульмонолога**
- Визуализация легких (Ро-графия, КТ)
- Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем
- Оценка ФВД
- Сатурация крови O₂
- Биопсия

Признаки клональной эозинофилии

- гепатомегалия
- спленомегалия
- лимфоаденопатия
- тяжелая анемия
- тромбоцитопения
- миелоцитарный сдвиг
- бластоз
- стойкая эозинофилия ($> 1,5$ Г/л) и отсутствие явных причин



Консультация гематолога!!!

У лиц с подозрением на гематологическое заболевание:

- **Консультация гематолога**
- Пункция/биопсия костного мозга
- Иммунофенотипирование
- Цитогенетическое исследование
- Уровень триптазы сыворотки (мастоцитоз)

Лечение ХМПЗ с эозинофилией

Цитостатики:

- ингибиторы тирозинкиназы (иматиниб, дазатиниб, нилотиниб)
- интерферон- α
- гидроксимочевина
- полихимиотерапия

- аллогенная трансплантация
гемопозитических стволовых клеток

Лечение миелопролиферативного варианта ИГЭС

Цитостатики:

- иматиниб
- интерферон- α
- гидроксимочевина
- цитозар

Цитаферез

Глюкокортикостероиды не показаны!!!

Лечение ИГЭС без признаков миелопролиферации

- **Стабильное течение**
 - Наблюдай и жди!!! Динамическое наблюдение 1 раз в 6 мес, дополнительные методы исследования и консультации узких специалистов по показаниям
- **Отрицательная динамика**
 - Преднизолон 1 мг/кг/сут. или пульсовое парентеральное введение (определяется индивидуально в зависимости от тяжести состояния)
 - при отсутствии эффекта от монотерапии ГКС возможно добавление гидроксимочевины в индивидуально подобранных дозах

Лечение тромбозов и тромбоэмболий

- Прямые антикоагулянты (гепарин, низкомолекулярные гепарины)
- Тактика не отличается от лечения тромбозов и тромбоэмболий другой этиологии

Прогноз

- Выживаемость 80% в течение 5 лет, 42% в течение 15 лет
- Критерии неблагоприятного прогноза:
 - Миелопролиферативное заболевание
 - Рефрактерность к глюкокортикостероидам
 - Поражение сердца
 - Мужской пол
 - Высокий уровень эозинофилов

Клиническое наблюдение:

- Пациентка В., 50 лет. Поступила в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса с жалобами на дискомфорт в предсердечной области, одышку при незначительной физической нагрузке
- **ЭКГ** : ритм синусовый, регулярный с ЧСС 80 в мин., **депрессия ST до 1,5 мм** 1, AVL, V 3- 6. ГЛЖ, ГЛП.
- **ЭхоКГ**: **Гипокинезия** верхушечного нижнего, среднего переднебокового, среднего заднебокового, базального заднебокового, базального переднебокового сегментов. ФВ 48%. **Диастолическая дисфункция ЛЖ** псевдонормального типа на фоне концентрической гипертрофии ЛЖ. **Сепарация листков перикарда 3-5 мм.**
- **Тропонин Т** – **2737** пг/мл
- Диагноз ИБС: не-Q инфаркт миокарда верхушечно-боковой области. Синдром Дресслера

Клиническое наблюдение

- **Общий анализ крови:** Эр – 3,7 Т/л, Нв – 113 г/л, ЦП – 0,92, Нт – 34%, Тр – 188 Г/л, Л – 8,8 Г/л, **э – 16% (1,4 Г\л)**, п – 5%, с – 59%, л – 16%, м – 3%, СОЭ – 25 мм/ч.
- **Общий анализ мочи:** кисл., желт, мут, отн. плотн – 1016, белок – 0,94, сахар – нет, эп. пл. – неб.к-во., Л – 11-15 в п/з, крист.моч.к-ты в зн.кол-ве, эр – 4-6 в п/з, цилиндр. – 0-1 в п/з, цилиндр.зерн. – 1-3 в п/з
- **Биохимический анализ крови:** билирубин общ.– 14,0 мкмоль/л, прямой–3,50 мкмоль/л, не прямой–10,50 мкмоль/л, АСТ – 158 Е/л, АЛТ – 92 Е/л, общ.белок – 70,0 г/л, мочевины–11,84 ммоль/л, креатинин – 191,0 мкмоль/л
- **Коагулограмма:** ПТИ – 84%, ФГ – 4,5г/л

Клиническое наблюдение

Инфекции:

- Кал на яйца глистов - не обнаружены
- HBsAg – отрицательный, АТ(IgM+IgG) к Core антигенам HCV – отрицательно
- Ig G к эхинококку – отриц. 0.07; Ig G к токсокарам – отриц. 0.17; антитела к лямблиям, суммарные – отриц. 0.20

Признаков аллергии нет

Клиническое наблюдение

- **СКТ ОГК:** Гидроперикард. Двусторонний гидроторакс
- **УЗИ ОБП :** Печень: увеличена, эхогенность повышена, однородная. Желчный пузырь: не увеличен, стенка –3 мм, множество полипов 1-3 мм. Поджелудочная железа: не утолщена, плотная, однородная. Почки: норма.
- **СКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза:** Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Утолщение стенок сигмовидной и прямой кишки.
- Скрининг – **ANA:** антиядерные аутоантитела отсутствуют.
Скрининг – **ANCA:** антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела отсутствуют.

Клиническое наблюдение

- Анализ пунктата костного мозга: **бласты – 1,75**, Промиелоциты: нейтрофил. – 1,5, **эозинофил. – 3,0**; Миелоциты: нейтрофил. – 8,5, эозинофил. – 23,5; палочкоядерные – 4,25; сегментоядерные – 14,5, эозинофильные – 10,0; Лимфоциты – 1,25; Моноциты – 1,5
- Мутация Янус-киназы 2 – **не обнаружена**.
- Диагноз: Идиопатический гиперэозинофильный синдром с поражением миокарда ЛЖ, перикарда и плевры (полисерозит)
- Назначен преднизолон 15 мг/сут - положительная динамика в виде уменьшения сепарации листков перикарда , увеличение ФВ ЛЖ до 60%

Клиническое наблюдение

- Получала преднизолон в течение месяца, симптомы регрессировали, преднизолон был постепенно отменен
- Через 2 недели после отмены повторно госпитализирована в отделение неотложной кардиологии и тромболизиса с жалобами на дискомфорт в груди и одышку
- **ЭхоКГ:** Сепарация листков перикарда до 2-х см. Полость ЛЖ не увеличен. Практически 50 % полости ЛЖ от верхушки до основания папиллярных мышц занимает эхопозитивное, неравномерное, мобильное образование, интимно связанное с эндокардом ЛЖ. В связи с большим объёмом образования ударный объем снижен. Доп.патологическая + ткань вдоль стенок ПЖ и МЖП, без флотации. По передней стенке (переднее средостение) в полость перикарда выступают эхопозитивные образования разной интенсивности эхогенности. Обращает на себя внимание 2 образования в области верхушки и базальном отделе. Миокард МЖП в области верхушки неоднородный с признаками интрамурального кардиосклероза. Сократимость миокарда в зоне контакта его с патологическим образованием снижена. Гидроперикард. Тромбоз ПЖ и ЛЖ.
- **СКТ брюшной полости, забрюшинного пространства и полости таза:** Диффузные изменения печени. Асцит.

Клиническое наблюдение

- Преднизолон 1 г/кг - без эффекта
- Фульминантное течение, летальный исход
- Диагноз: Идиопатический гиперэозинофильный синдром.
Эозинофильный панкардит: тромбэндокардит, фульминантный миокардит, экссудативный перикардит.
Полисерозит: экссудативный плеврит, асцит.
Осл.: Тромбоз ЛЖ, ПЖ, ПП, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, асистолия.



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Благодарим за внимание!