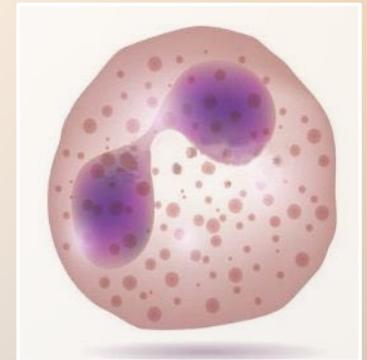


ЭОЗИНОФИЛИИ



Черныш Н.Ю.

доцент кафедры лабораторной медицины и генетики НМИЦ имени В.А.Алмазова,
к.м.н.

Зенина М.Н.

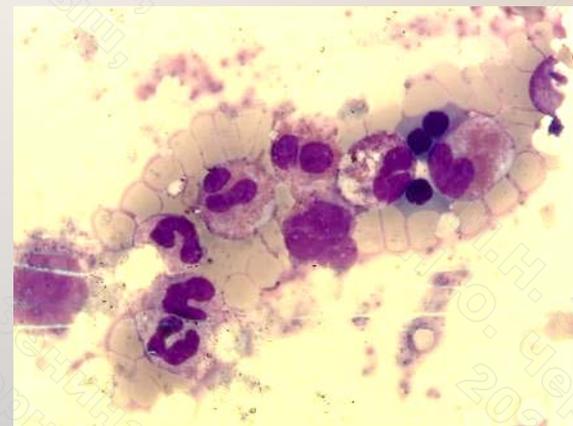
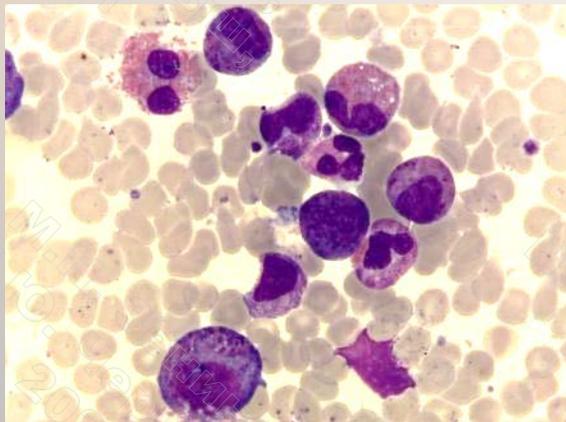
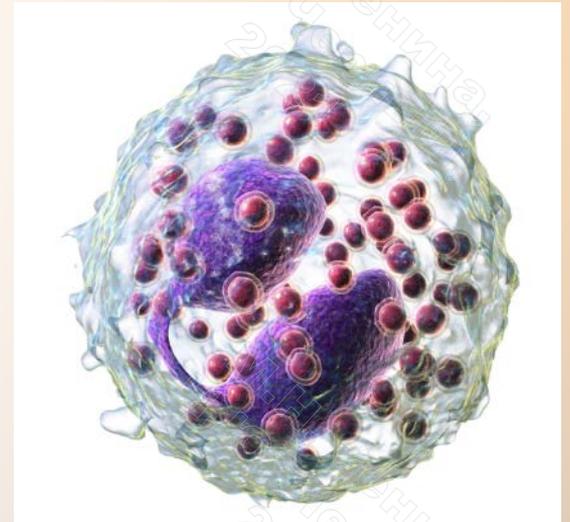
ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики СЗГМУ имени И.И.Мечникова,
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии

ЭОЗИНОФИЛИИ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

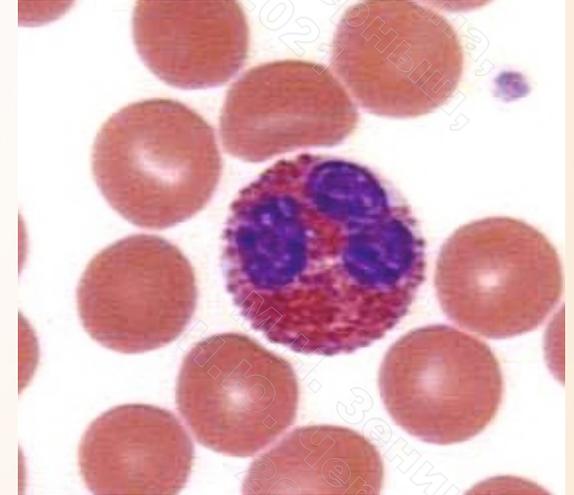
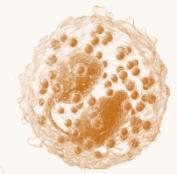
- Распространенность эозинофилии около 4-6 % в общей популяции
- Встречается в практике врачей различных специальностей (терапевтов, аллергологов, инфекционистов, пульмонологов, дерматологов, гастроэнтерологов, кардиологов, гематологов и др.)
- Обширный список причин эозинофилии
- Трудности диагностики заболеваний, лежащих в основе

ЭОЗИНОФИЛЫ

- Подвижные, высокодифференцированные клетки, 12-15 мкм в диаметре, имеют характерное двудольчатое ядро, развитый аппарат Гольджи и крупные (до 1 мкм) эозинофильные гранулы.

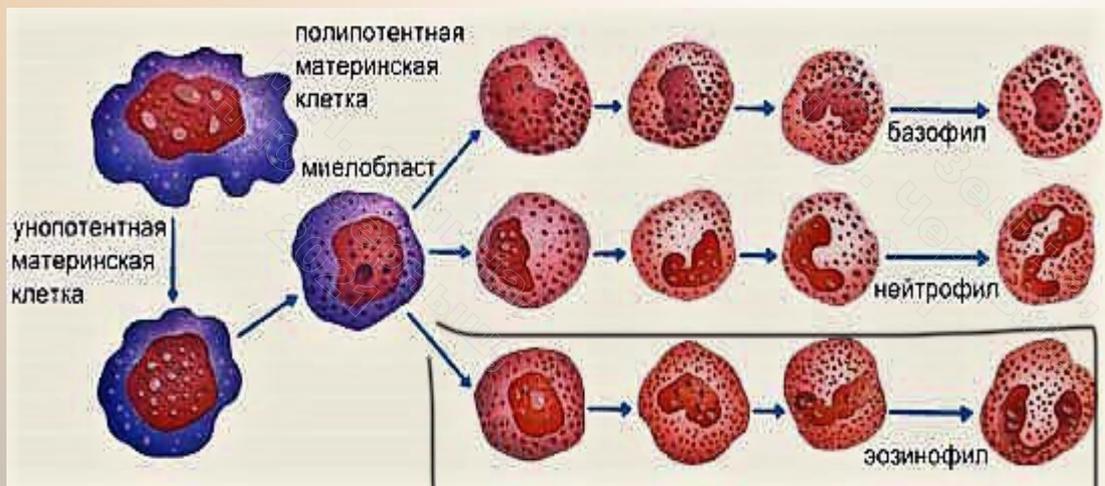
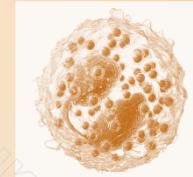


ЭОЗИНОФИЛЫ



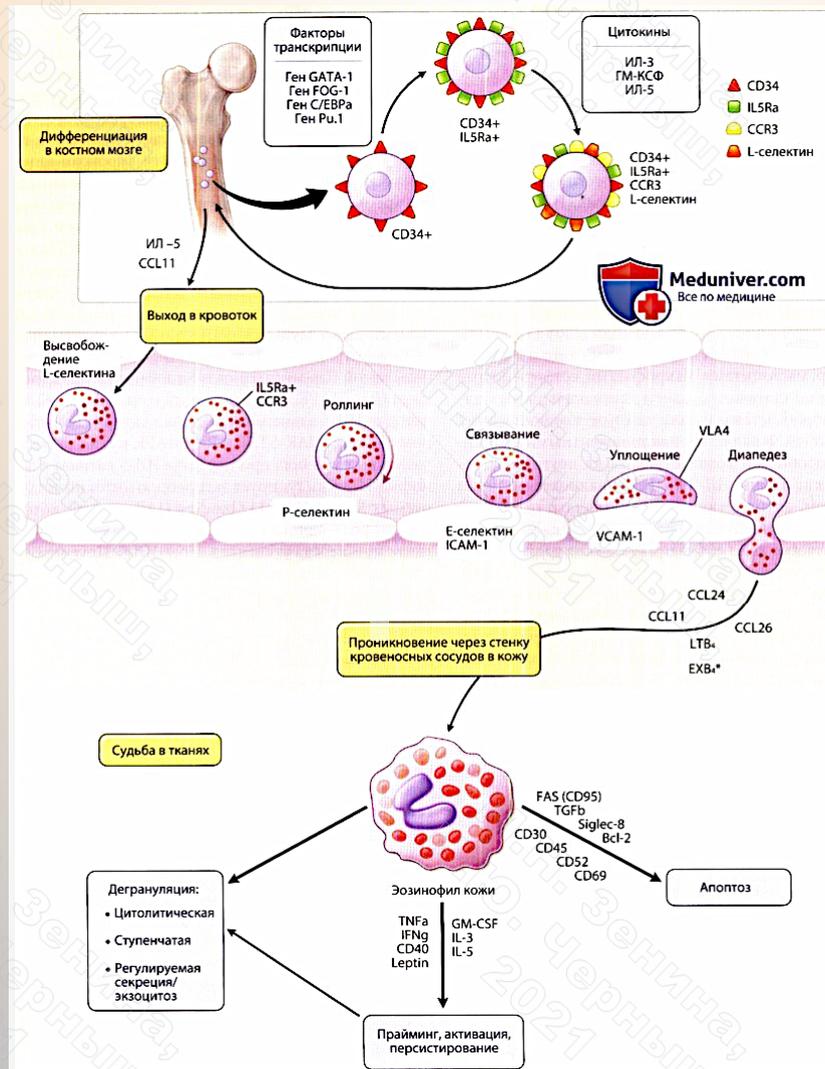
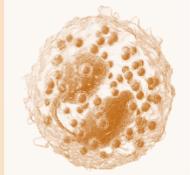
Эозинофилы — полиморфно-ядерные гранулоциты, впервые идентифицированные в 1846 г. английским анатомом Т. Jones, а затем повторно открытые в 1879 г. Р. Erlich, который применил для окраски этих клеток кислый краситель эозин, названный в честь богини утренней зари Эос

ЭОЗИНОФИЛЫ СОЗРЕВАНИЕ



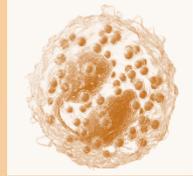
- Эозинофилы происходят из CD34+ предшественников костного мозга. Созревание происходит под влиянием аутокринных и паракринных цитокинов IL-3, IL-5 и GM-CSF

ЭОЗИНОФИЛЫ ОТ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ДО ГИБЕЛИ В ТКАНЯХ

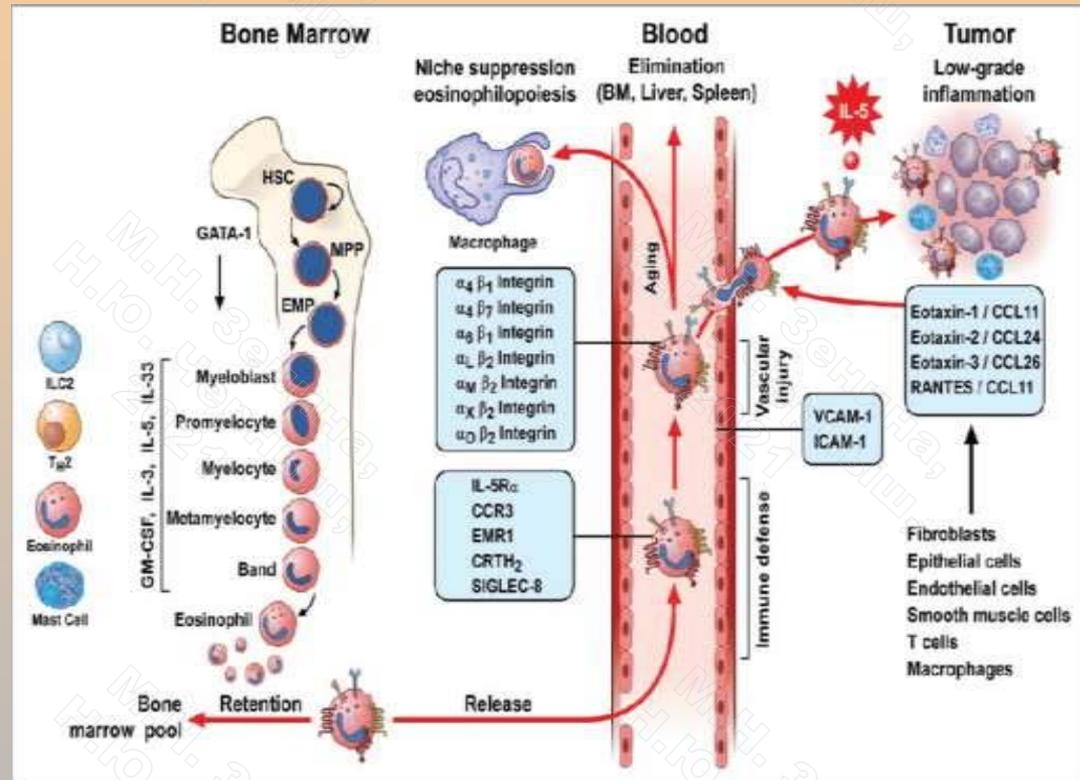


Путь эозинофилов от недифференцированных гематопоэтических клеток к тканям. На рисунке представлен жизненный цикл эозинофилов от дифференцировки в костном мозге к трансвазальной миграции и гибели в тканях (приведены ключевые факторы, участвующие в этом процессе).

ЭОЗИНОФИЛЫ жизненный цикл

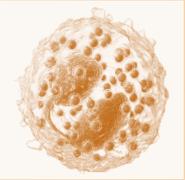


- Покинув костный мозг, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови.
- Затем покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани (в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу), где остаются в течение 10-14 дней.
- На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 100-200 в тканях.



G. Varricchi et al., 2017

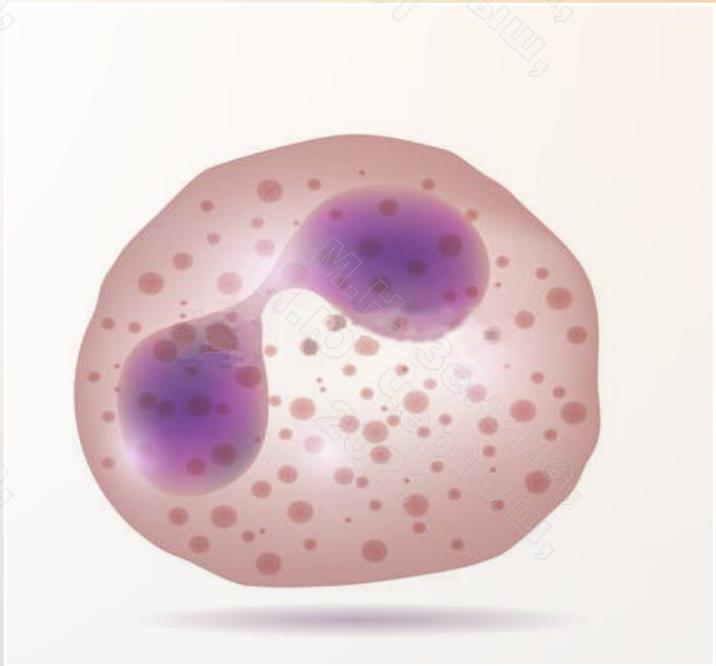
ЭОЗИНОФИЛЫ СТРОЕНИЕ



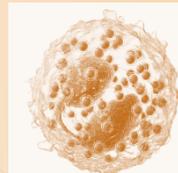
Эозинофильный лейкоцит — гранулоцит, содержащий эксцентрично расположенное ядро с малым числом сегментов, частично сжатым хроматином и остатками нуклеол.

Отличительная особенность — наличие гранул, содержащих специфические белки, обуславливающие оксифильную окраску.

Органеллы, обнаруживаемые в эозинофилах, — аппарат Гольджи и митохондрии.



ЭОЗИНОФИЛЫ ГРАНУЛЫ

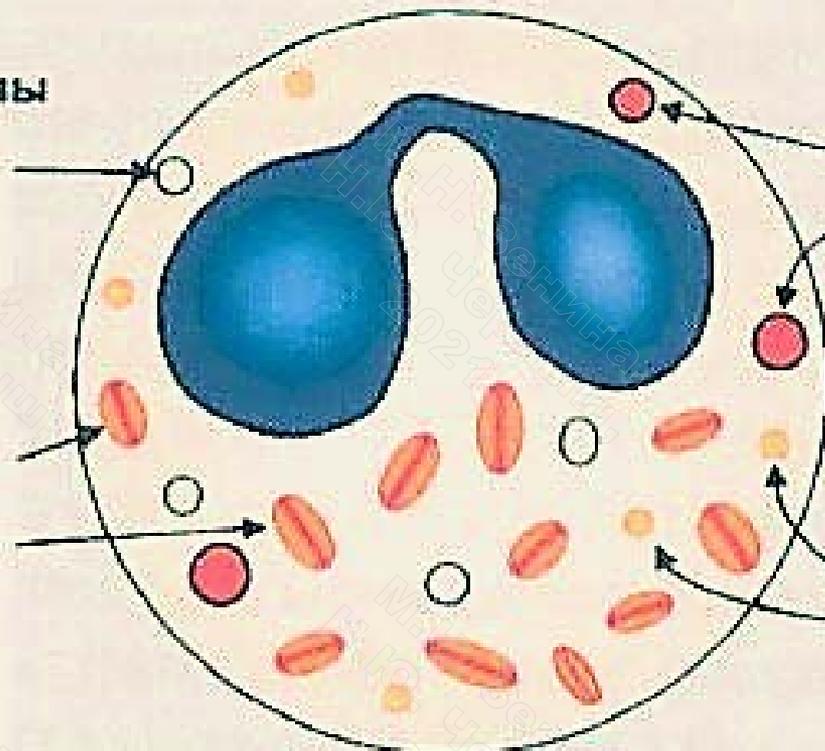


Первичные гранулы

Белок Шарко-
Лейдена:
лизофосфалиптаза

Вторичные гранулы

Основной протеин
Нейротоксин
Катионный
протеин
Пероксидаза
Цитокины: GM-
CSF, TNF- α , IL-2,
IL-4, IL-6



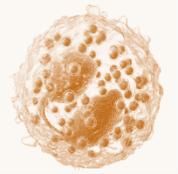
Липидные тельца

Циклооксигеназа
5-Липоксигеназа
LTC₄-Синтаза
Арахидоновая
кислота

Малые гранулы

Арилсульфатаза В
Кислая фосфатаза

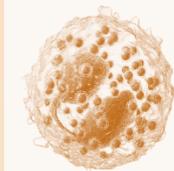
ЭОЗИНОФИЛЫ ГРАНУЛЫ



Тип клеток	Разновидность гранул	Состав гранул	Функциональное назначение содержимого
Эозинофилы	Специфические (крупные, вторичные)	Главный основной белок, катионный белок, пероксидаза, нейротоксин, коллагеназа, миелопероксидаза, цитокины: GM-CSF, TNF α , IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитолиз
	Мелкие	Арилсульфатаза В, кислая фосфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
	Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
	Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработка эйкозаноидов

ЭОЗИНОФИЛЫ

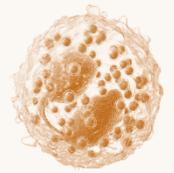
ВЕЩЕСТВА ГРАНУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ



Класс	Вещество	Биологические эффекты
Ферменты	Пероксидаза эозинофилов	Индукцирует выброс гистамина из тучных клеток; токсичные свойства реализуются через катализ галогенизации субстратов
	Коллагеназа эозинофилов	Участвует в перестройке межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные белки	Главный щелочной белок (МВР)	Токсичен для гельминтов и собственных клеток; индуцирует выброс гистамина из тучных клеток
	Катионный белок эозинофилов(ЕСР)	Токсичен для гельминтов и нейронов
	Нейротоксин эозинофилов	Токсичен для нейронов
Цитокины	ИЛ-3, ИЛ-5, GM-CSF	Стимулируют эозинофилопоз в костном мозге; активируют эозинофилы на периферии
Хемокины	ИЛ-8	Обеспечивает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления
Липидные медиаторы	Лейкотриены С4 и D4	Вызывают сокращение гладких мышц; повышают проницаемость сосудов, усиливают секрецию слизи
	Фактор активации тромбоцитов(ФАТ)	Усиливает продукцию липидных медиаторов; активирует нейтрофилы, эозинофилы и тромбоциты; выступает в роли хемоаттрактанта для лейкоцитов

ЭОЗИНОФИЛЫ

ФУНКЦИИ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ



Функции эозинофилов (в норме)

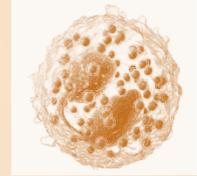
- Поддержание слизистых поверхностей с высоким уровнем эпителиального оборота (кишечник, эндометрий)
- Развитие плазматических клеток
- Антигельминтная защита (путем выпуска гранул белков)
- Противовирусные реакции
- Антибактериальные ответы (путем выпуска митохондриальных ловушек ДНК)
- Антигрибковый иммунитет (например, путем распознавания грибковых гликанов)
- Контроль ожирения (путем высвобождения цитокинов, которые влияют на другие клетки для повышения уровня глюкозы)

Функции эозинофилов (при заболеваниях)

Повреждение тканей и воспаление, включая следующее:

- Болезни эндокарда и миокарда
- зуд, крапивница, ангиодема, эритродерма, буллезная болезнь
- пневмония, кашель, хронический риносинусит, полипоз носа
- боли в животе, дисфагия, дисмотия, фиброз
- коагулопатия и тромбоемболические последствия
- трансплантат-против-хозяина
- отторжение трансплантата
- васкулит и другие аутоиммунные особенности

ЭОЗИНОФИЛЫ ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ



Механизмы микробицидности:

- кислороднезависимый
- кислородзависимый

В кислороднезависимом механизме принимают участие:

- щелочной протеин (MBP)
- эозинофильный катионный протеин (ЕКР)
- эозинофильная пероксидаза (ЕР)
- эозинофильный нейротоксин (EDN)

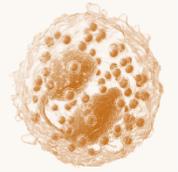
Кислородзависимый механизм опосредован активацией

- НАДФН-оксидазы
- активных форм кислорода

В связи с отсутствием специфичности повреждаются не только патогены, но и клетки организма, особенно эпителий кишечника, реснитчатый эпителий бронхиального дерева и легких, кожа.

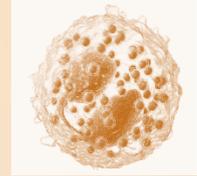
ЭОЗИНОФИЛЫ

МИГРАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ



На мембране эозинофила представлены рецепторы:

- **L-селектин и сиалил-LeX** — семейство селектиновых рецепторов, способствует прикреплению и «роллингу» циркулирующих эозинофилов *in vivo*
- **CD162 и CD15s** формируют непрочное связывание клеток с эндотелиоцитами
- **эозинофильные интегрины $\beta 1$, $\beta 2$ и $\alpha 7$** — взаимодействуют с молекулами эндотелиальных клеток (VCAM, vascular cell adhesion molecule), MAdCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule) и ICAM (intercellular adhesion molecule), обеспечивают более прочное связывание эозинофилов и их миграцию из сосудов в ткани
- **MAdCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$ -интегрин**зависимым процессом является дальнейшая миграция эозинофилов в тонкую кишку
- **$\beta 2$ -интегринами (ICAM-1)** регулируется накопление эозинофилов в толстой кишке
- **VLA (very late antigen)-4 ($\alpha 4\beta 1$ -интегрин)/VCAM- 1** — миграция эозинофилов к месту аллергического воспаления в легких и коже
- **гликопротеин CD4** — миграции эозинофилов в ткани



ЭОЗИНОФИЛЫ

ФАГОЦИТАРНАЯ ФУНКЦИЯ

Эозинофилы относятся к «**микрофагам**», способны поглощать мелкие чужеродные частицы или клетки.

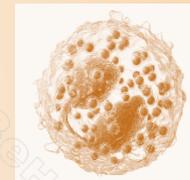
Эозинофилы расщепляют *микробные антигены*:

Генерация супероксидных и нитроксидных радикалов, цианидов и галогенов



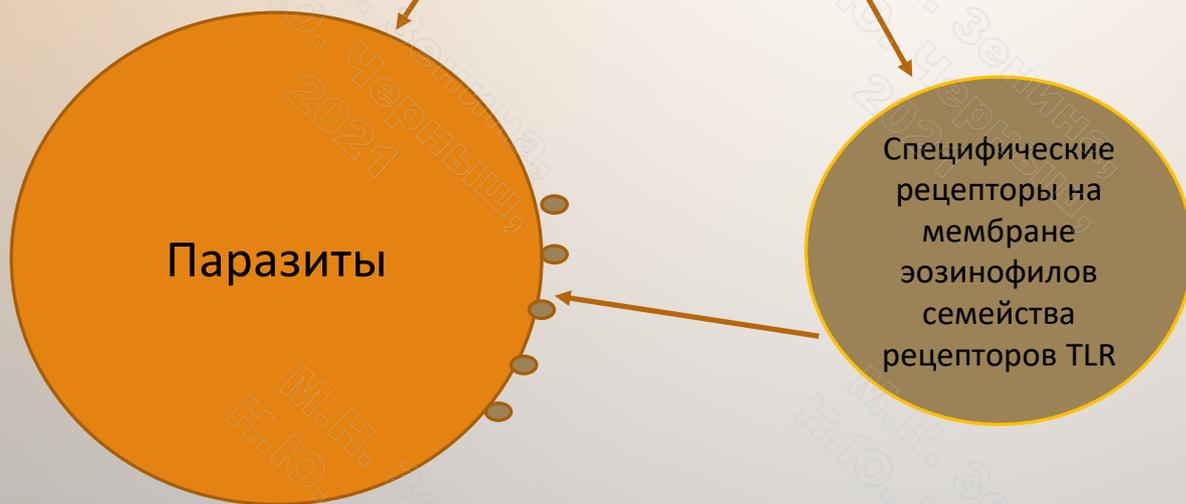
Переокисное окисление мембранных липидов клеточной стенки микроорганизмов.

ЭОЗИНОФИЛЫ ЦИТОТАКСИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ



Механизм дегрануляции

IgE IgG
Fab-фрагменты Fc-фрагменты



Эозинофилия

характерна для:

- эхинококкоза
- анкилостоматоза
- токсокароза

ЭОЗИНОФИЛЫ

УЧАСТИЕ В РАЗВИТИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ



Эозинофилия при аллергических заболеваниях (АЗ):

- бронхиальной астме
- аллергическом рините
- риноконъюнктивите и др.

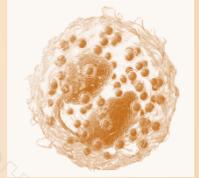
Эозинофилы вовлекаются в реакции гиперчувствительности *немедленного и замедленного типа*.

Эти заболевания характеризуются функциональной несостоятельностью *Th1-клеточной системы* с преобладанием гуморального звена иммунного ответа.

Основные белки эозинофилов способствуют развитию аллергических реакций (через активацию тучных клеток и базофилов с участием MBP), оказывают регулирующее действие на иммунные процессы (действуя на Т-клетки). Привлечение эозинофилов в очаг аллергического поражения осуществляется преимущественно провоспалительным хемокином RANTES (CCL5), лейкотриенами, PAF и IL-5

ЭОЗИНОФИЛЫ

СПОСОБНОСТЬ К СВЯЗЫВАНИЮ ГИСТАМИНА И ДРУГИХ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ И ВОСПАЛЕНИЯ



Эозинофилы способны поглощать медиатор аллергии (гистамин) и таким образом регулировать направленность аллергической реакции

ЭОЗИНОФИЛЫ

СИНТЕЗ И ДЕПОНИРОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ



Эозинофилы продуцируют, депонируют и секретируют

Цитокины:

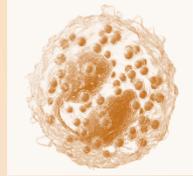
- интерлейкины (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18),
- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)
- интерферон-гамма (IFN- γ)
- фактор некроза опухолей (TNF- β)
- трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β)
- фактор активации тромбоцитов (PAF)
- эотаксин, RANTES (regulated upon activation normal T-expressed and secreted),
- GRO (growth-related oncogene)

Хемокины: эотаксин — CCL11, RANTES — CCL5, MIP-1 α — CCL3)

Эйкозаноиды: лейкотриены, фактор агрегации тромбоцитов — PAF

Нейропептиды.

- **Только эозинофилы** способны депонировать цитокины: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), GM-CSF и др., что позволяет немедленно высвобождать необходимые количества цитокинов при активации клетки.



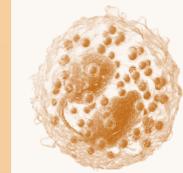
ЭОЗИНОФИЛЫ

АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩАЯ И АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ ФУНКЦИИ

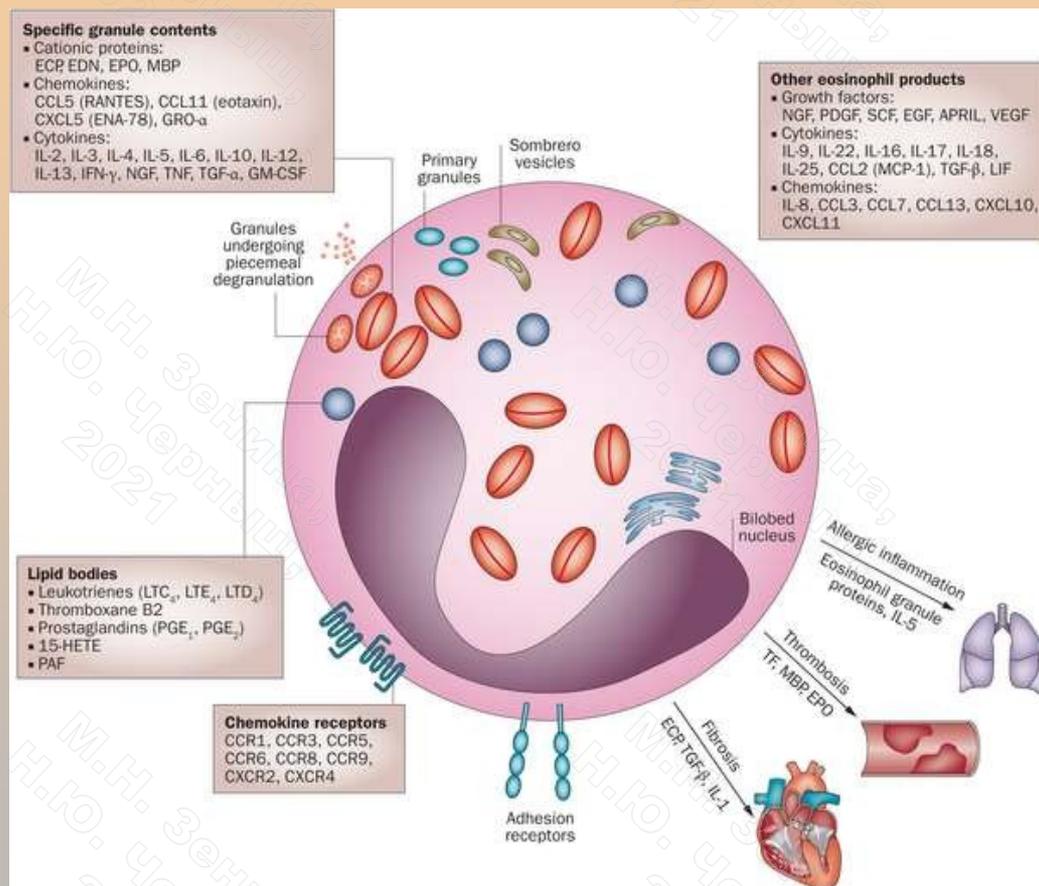
Антигенраспознающая функция реализуется при помощи рецептора TLR2 и комплекса $\gamma\delta$ TCR-CD3, связывающих небелковые антигены бактерий на первом этапе иммунной защиты.

Антигенпредставляющая функция эозинофилов может быть реализована через презентацию такой поверхностной структуры, как HLA-DR.

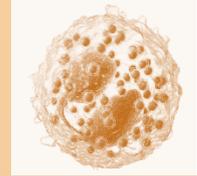
ЭОЗИНОФИЛЫ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ



- Повреждение эндотелия
- Повреждение эндокарда
- Повышение тонуса ГМК бронхов
- Тромбообразование
- Фибрирование



B. Alberts et al., 2016



ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ

НОРМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО

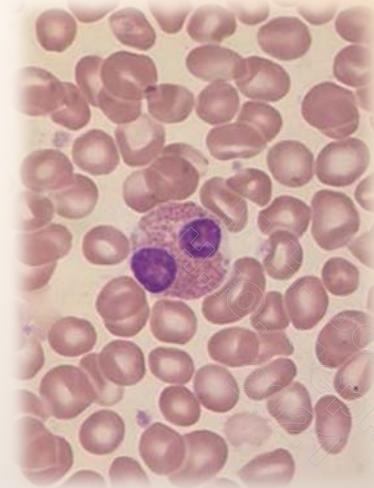
- 1-5 % от общего числа лейкоцитов
- 0,05-0,5 г/л
- Суточные колебания: максимум — в ночные часы, минимум — утром
- Возрастные колебания: с возрастом постепенно снижается
- Гендерных и этнических колебаний не выявлено

ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ



Снижение

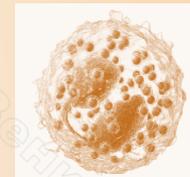
Эозинопения



Начало воспалительного
процесса
Тяжелые гнойные инфекции
Шок
Стресс
Эклампсия
Роды
Отравления солями тяжелых
металлов
Послеоперационный период

- Восстановление количества эозинофилов или эозинофилия м.б. критерием начала выздоровления

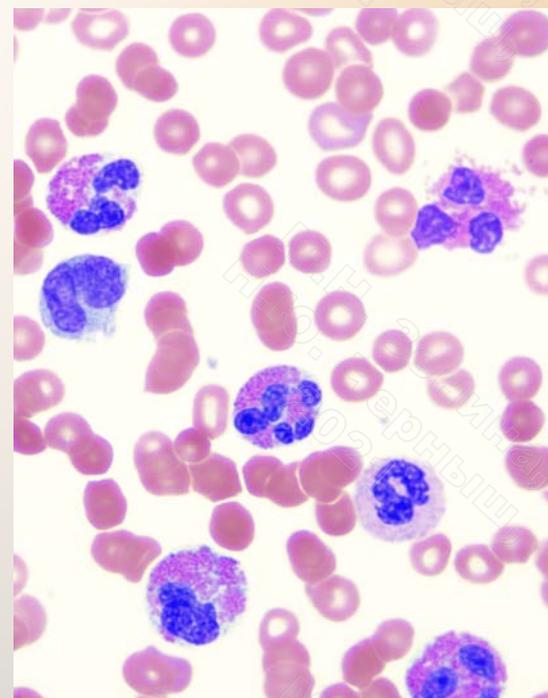
ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ

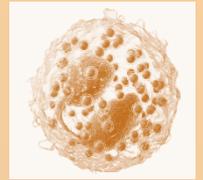


Увеличение

Эозинофилия

Критерий аллергизации
Глистные и паразитарные инвазии
Опухоли
Иммунодефициты
Воспалительные заболевания
Аутоиммунные процессы
Туберкулез
Болезни кожи

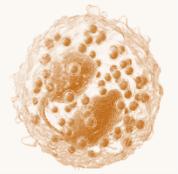




ЭОЗИНОФИЛИЯ

- **Эозинофилия** — увеличение числа эозинофилов в периферической крови $> 0,5 \times 10^9/\text{л}$.
- **Гиперэозинофилия, или гиперэозинофильный синдром (ГЭС)** — стойкое (> 6 мес) увеличение числа эозинофилов в периферической крови $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$, сопровождающееся поражением органов и тканей.

РЕКОМЕНДАЦИИ 2017 Г.

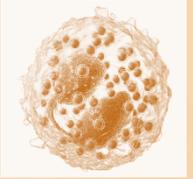


bjh guideline

Guideline for the investigation and management of eosinophilia

Nauman M. Butt,¹ Jonathan Lambert,² Sahra Ali,³ Philip A. Beer,⁴ Nicholas C. P. Cross,⁵ Andrew Duncombe,⁶ Joanne Ewing,⁷ Claire N. Harrison,⁸ Steven Knapper,⁹ Donal McLornan,¹⁰ Adam J. Mead,¹¹ Deepti Radia,⁸ and Barbara J. Bain¹² on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

¹Royal Liverpool and Broadgreen University Teaching Hospitals NHS Trust, Liverpool, ²University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, ³Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull, ⁴Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, ⁵Faculty of Medicine, University of Southampton, ⁶Department of Haematology, University Hospital Southampton, Southampton, ⁷Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, ⁸Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, ⁹Division of Cancer & Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, ¹⁰King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, ¹¹MRC Molecular Haematology Unit, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford and BRC Blood Theme, NIHR Oxford Biomedical Centre, Oxford, and ¹²Imperial College London, St Mary's Hospital, London, UK



ДИАГНОСТИКА МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

- **НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНОГО СИНДРОМА, 2016**

[ТУРКИНА А.Г.¹](#), [НЕМЧЕНКО ИРИНА СЕМЕНОВНА¹](#), [ЧЕЛЫШЕВА Е.Ю.¹](#), [ГУСАРОВА Г.А.¹](#), [ХОРОШКО Н.Д.¹](#), [АБДУЛКАДЫРОВ К.М.²](#), [ГОЛЕНКОВ А.К.³](#), [ГОРЯЧЕВА С.Р.¹](#), [ЗАРИЦКИЙ А.Ю.⁴](#), [КОВРИГИНА А.М.¹](#), [КУЦЕВ С.И.⁵](#), [ЛОМАИА Е.Г.⁴](#), [МАРТЫНКЕВИЧ И.С.²](#), [МЕЛИКЯН А.Л.¹](#), [ОБУХОВА Т.Н.¹](#), [ПОСПЕЛОВА Т.И.⁶](#), [ШУВАЕВ В.А.²](#)

¹ [ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России](#)

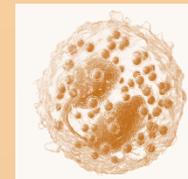
² [ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России](#)

³ [ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»](#)

⁴ [ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»](#)

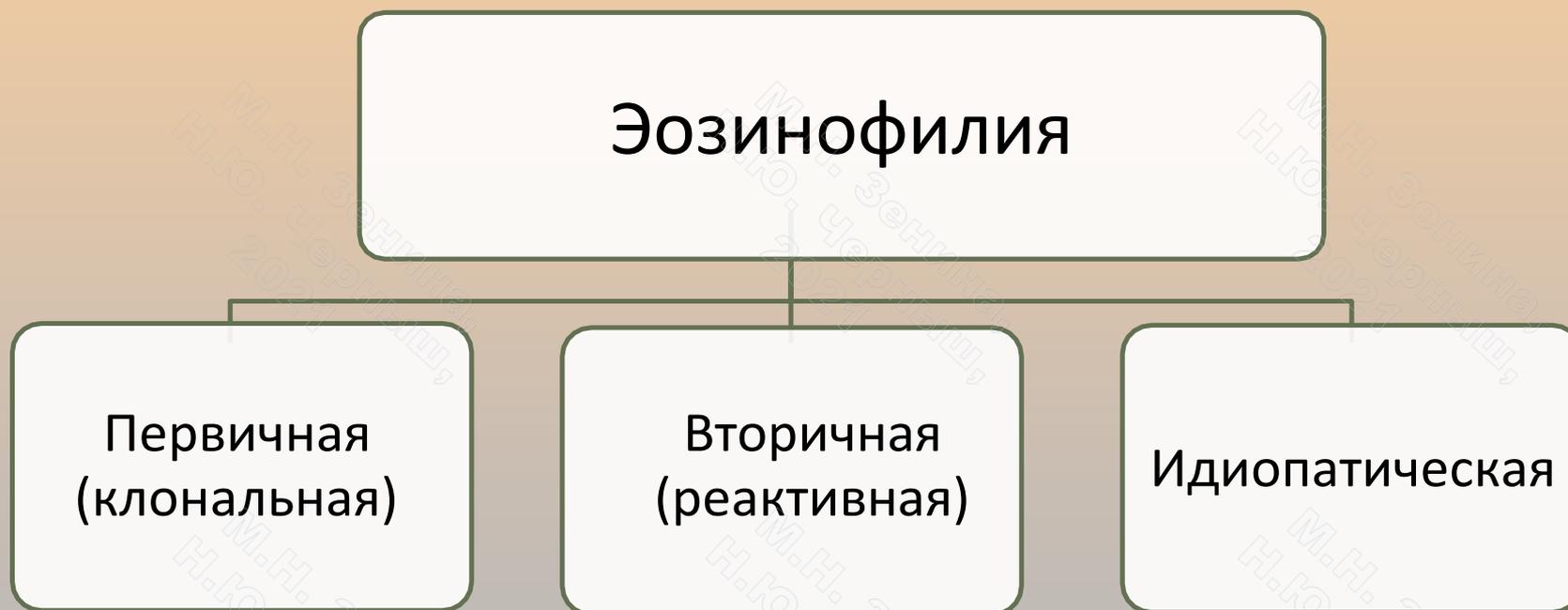
⁵ [ФГБНУ Медико-генетический научный центр](#)

⁶ [Городской гематологический центр](#)



ЭОЗИНОФИЛИЯ

КЛАССИФИКАЦИЯ



ЭОЗИНОФИЛИИ

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ



Клональная эозинофилия — связана с возникновением мутаций в стволовых кроветворных клетках, опосредующих клональную экспансию лейкоцитов эозинофильного ряда.

Реактивная эозинофилия — цитокинопосредованная: усиление дифференцировки и выживаемости эозинофилов.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром — характеризуется повышением количества эозинофилов в крови (более $1,5 \times 10^9 / \text{л}$), продолжительностью более 6 месяцев и отсутствием известных причин, вызывающих эозинофилию (аллергические заболевания, паразитарные инвазии и т.д.), а также превалированием симптомов полиорганопатии.

ЭОЗИНОФИЛИЯ ПЕРВИЧНАЯ



История диагностического поиска

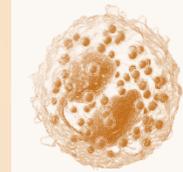
В 1968 г. W.R. Hardy и R.E. Anderson предложили термин «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС).

В 1975 г. были сформулированы *диагностические критерии ГЭС*:

- эозинофилия $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, сохраняющаяся более 6 мес. (впоследствии, в связи с ранним началом терапии ГЭС, временной интервал был исключен из перечня критериев)
- вовлечение в процесс внутренних органов, чаще сердца, легких, нервной системы, кожи
- отсутствие известных заболеваний, протекающих с реактивной эозинофилией (РЭ)

ЭОЗИНОФИЛИЯ

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



1992 г. L.V. Abruzzo и соавт. выявили хромосомную поломку в локусе 8p11-12 с облигатным вовлечением гена *FGFR1* (ген, кодирующий рецептор 1 фактора роста фибробластов). Авторы обозначили это патологическое состояние как «8p11-синдром».

- В 1994 г. идентифицировали слитный ген *ETV6-PDGFRB* как следствие транслокации $t(5;12)(q31-33;p13)$ локализирующийся на хромосоме 5 в регионе q31-33 и кодирующий β -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов (*PDGFR*)
- В 2003 г. выявлен *FIP1L1-PDGFR* кодирует α -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов.
- К октябрю 2016 г. было описано 72 слитных гена с участием генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*

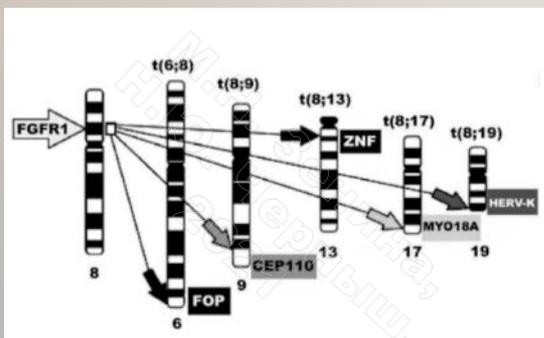
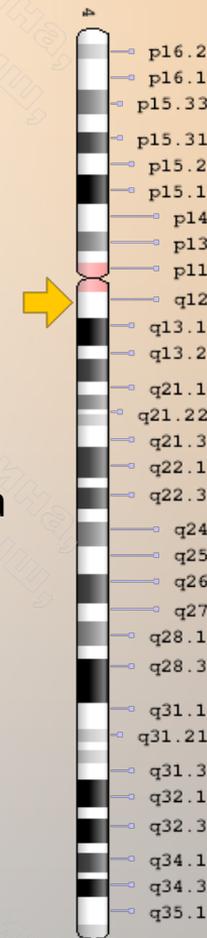


Рис. 1. Схема образования слитных генов с участием *FGFR1*. Точка разрыва на хромосоме 8 всегда расположена в локусе p11-12. Разрывы в партнерских хромосомах расположены в области локализации различных генов: *FOP*, *CEP110*, *ZNF*, *MYO18A*, *HERV-K*

ЭОЗИНОФИЛИИ



ХРОМОСОМНЫЕ ПОЛОМКИ С УЧАСТИЕМ ГЕНА PDGFRB У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Слитный ген	Хромосомная поломка	Диагноз	Автор
<i>ETV6-PDGFRB</i>	t(5;12)(q33;p13)	ХММЛ	Т. R. Golub и соавт. ²⁷
<i>WDR48-PDGFRB</i>	t(1;3;5)(p36;p21;q33)	ХЭЛ	С. Curtis и соавт. ²⁸
<i>GPIAP1-PDGFRB</i>	der(1)t(1;5)(p34;p33), der(5)t(1;5)(p34;q15), der(11)ins(11;5)(p12;q15;q33)	ХЭЛ	С. Walz и соавт. ²⁹
<i>TPM3-PDGFRB</i>	t(1;5)(q21;q33)	ХЭЛ	Р. Rosati и соавт. ³⁰
<i>PDE4DIP-PDGFRB</i>	t(1;5)(q23;q33)	МПЗ/МДС	К. Wilkinson и соавт. ³¹
<i>PRKG2-PDGFRB</i>	t(4;5;5)(q23;q31;q33)	ХБЗ	С. Walz и соавт. ²⁹
<i>GOLGA4-PDGFRB</i>	t(3;5)(p21-25;q31-35)	ХЭЛ	С. Curtis и соавт. ²⁸
<i>HIP1-PDGFRB</i>	t(5;7)(q33;q11.2)	ХММЛ	Т. S. Ross и соавт. ³²
<i>CCDC6-PDGFRB</i>	t(5;10)(q33;q21)	ХМЛ/МПЗ	Ж. Schaller и соавт. ³³
<i>GIT2-PDGFRB</i>	t(5;12)(q31-33;q24)	ХЭЛ	С. Walz и соавт. ²⁹
<i>NIN-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q24)	Ph-ХМЛ	Ж. L. Vizmanos и соавт. ³⁴
<i>KIAA1509-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	ХММЛ	Р. L. Levine и соавт. ³⁵
<i>CEV14-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	ОМЛ	А. Abe и соавт. ³⁶
<i>TP53BP1-PDGFRB</i>	t(5;15)(q33;q22)	Ph-ХМЛ	Ф. Н. Grand и соавт. ³⁷
<i>NDE1-PDGFRB</i>	t(5;16)(q33;p13)	ХММЛ	Р. La Starza и соавт. ³⁸
<i>RABEP1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p13)	ХММЛ	М. Magnusson и соавт. ³⁹
<i>SPECC1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p11.2)	ЮММЛ	С. Morerio и соавт. ⁴⁰

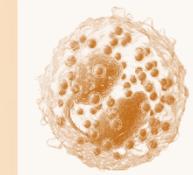
Примечание. ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; МДС — миелодиспластический синдром; ХБЗ — хроническое базофильное заболевание; ОМЛ — острый миелолейкоз; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; ХЭЛ — хронический эозинофильный лейкоз.

ЭОЗИНОФИЛИЯ ПЕРВИЧНАЯ



Первичная (клональная) эозинофилия — гематологическое новообразование, при котором эозинофилы составляют часть неопластического клона

ПЕРЕСМОТРЕННАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ВОЗ МИЕЛОИДНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ И ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ 2016 Г



Миелопролиферативные новообразования (МПН)

Хронический миелолейкоз (ХМЛ), BCR-ABL1 +

Хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ)

Истинная полицитемия

Первичный миелофиброз (ПМФ)

ПМФ, префиброзная/ранняя стадия

ПМФ, явная фиброзная стадия

Эссенциальная тромбоцитемия

Хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный

МПН неклассифицируемые

Мастоцитоз

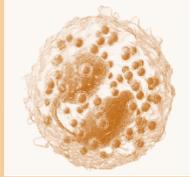
Миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов PDGFRA, PDGFRB или FGFR1 либо/с PCM1-JAK2

Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой PDGFRA

Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой PDGFRB

Миелоидные/лимфоидные новообразования с перестройкой FGFR1

Предварительная форма: Миелоидные/лимфоидные новообразования с PCM1-JAK2



ЭОЗИНОФИЛИИ ПЕРВИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

(РУКОВОДСТВО ПО ИССЛЕДОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ ЭОЗИНОФИЛИИ)

Миелоидные и лимфоидные гемобластозы с перегруппировкой FIP1L1/PDGFRA, PDGFRB или FGFR1 или с PCM1-JAK2, ETV6-JAK2 или BCR-JAK2

Хронический эозинофильный лейкоз, включая случаи с ETV6-ABL1, ETV6-FLT3 или другими генами тирозинкиназы

Атипичный хронический миелолейкоз с эозинофилией (aCML-Eo)

Хронический миеломоноцитарный лейкоз с эозинофилией (CMML-Eo)

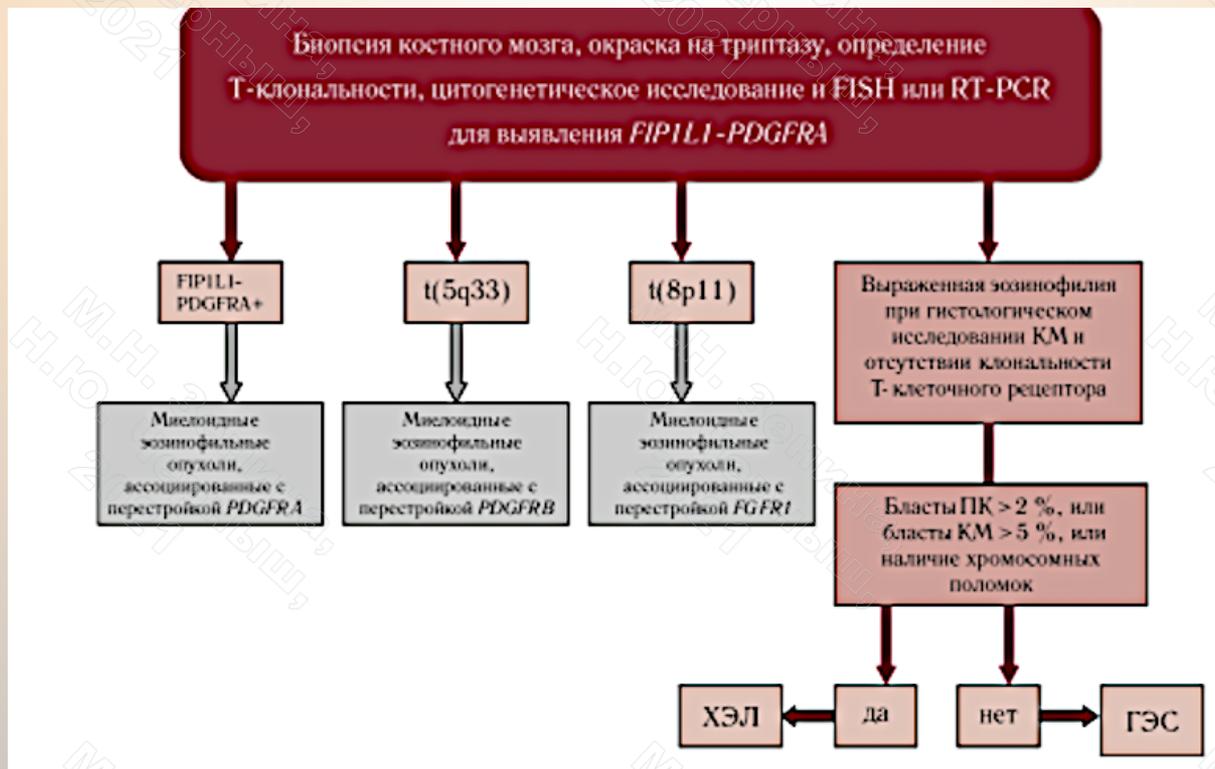
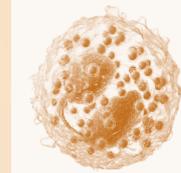
Другие миелопролиферативные новообразования с трансформацией

Острый миелоидный лейкоз с эозинофилией, особенно с t (8; 21) (q22, q22.1) или inv (16) (p13.1q22) (AML-Eo)

Острый лимфобластный лейкоз (если доказано, что эозинофилы являются частью неопластического клона)

Системный мастоцитоз

ЭОЗИНОФИЛИИ ПЕРВИЧНЫЕ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ



ГЭС как диагноз был исключен из классификации ВОЗ 2016 г., т. к. формально его нельзя отнести к новообразованиям.

На практике окончательный этап установления диагноза заключается в дифференциальной диагностике с ХЭЛ-БДУ, который отличается от ГЭС наличием подтвержденного патологического клона и/или повышенного числа бластных клеток в костном мозге/периферической крови.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ

	Норма*, %	Факт. %
Недифф. бласты	0,1-1,1	-
Миелобласты	0,2-1,7	2,4
Промиелоциты	1,0-4,1	1,2
Миелоциты	7,0-12,2	7,6
Метамиелоциты	8,0-15,0	5,8
Палочкоядерн.	12,8-23,7	6,6
Сегментоядерн.	13,1-24,1	18,6
Всего клеток нейтр. ряда	52,7-68,9	42,2
Миелоц.эозин	0,0-0,2	3,2
Метамц.эозин	0,1-0,4	1,8
Эозинофилы	0,4-5,2	20,8
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	25,8
Миелоц.базоф.	0-0,2	0,8
Базофилы	0-0,3	0,6
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	1,4
Лимфобласты	0-0,2	-
Пролимфоциты	0-0,2	-
Лимфоциты	4,3-13,3	14,2
Всего клеток лимф. ряда	4,3-13,7	14,2
Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	-
Моноциты	0,7-3,1	7,2
Всего клеток моноц. ряда	-	7,2
Плазмобласты	0-0,2	-
Проплазмочиты	0,1-0,2	-
Плазматич. кл.	0,1-1,8	1,2
Всего клеток плазматич. ряда	0-2,5	1,2
Эритробласты	0,2-1,1	0,4
Нормобласты базов	1,4-5,8	1,0
Нормобласты полихр.	8,9-16,9	2,8
Нормобласты оксиф	0,8-5,6	2,4
Промегалобласты	-	-
Мегалобласты базоф.	-	-
Мегалобласты полихр.	0,6	0,6
Мегалобласты оксиф.	0,6	0,6
Всего клеток эритр. ряда	14,5-26,5	7,8
Тучные клетки	-	-
Клетки стромы – (РЭС)	0,1-0,4	0,2
Лимфоциты «ВКЛ»	-	-
Мегакариоциты	-	-

*(Соколов В.В., Грибова И.А., 1972г.)

Пациент С. 45 лет

В ОАК лейкоцитоз $38,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг до миелоцитов, эозинофилия.

Заключение по миелограмме:

Костно-мозговой пунктат нормоцеллюлярный.

Значительно увеличено число клеток эозинофильного ряда со сдвигом до миелоцитов.

Рекомендованы молекулярно-генетические исследования.

Далее молекулярно-генетические изменения не были найдены.

Итоговое заключение:

Гиперэозинофильный синдром

Миелоц.эозин	0,0-0,2	3,2
Метамц.эозин	0,1-0,4	1,8
Эозинофилы	0,4-5,2	20,8
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	25,8

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ХМЛ.

	Норма*, %	Факт, °
Недифф. бласты	0,1-1,1	-
Миелобласты	0,2-1,7	0,8
Промиелоциты	1,0-4,1	4,0
Миелоциты	7,0-12,2	12,0
Метамиелоциты	8,0-15,0	12,4
Палочкоядерн.	12,8-23,7	22,4
Сегментоядерн.	13,1-24,1	19,6
Всего клеток нейтр. ряда	52,7-68,9	71,2
Миелоц.эозин	0,0-0,2	0,4
Метамц.эозин	0,1-0,4	2,8
Эозинофилы	0,4-5,2	10,8
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	14,0
Миелоц.базоф.	0-0,2	0,8
Базофилы	0-0,3	3,6
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	4,4
Лимфобласты	0-0,2	-
Пролимфоциты	0-0,2	-
Лимфоциты	4,3-13,3	0,4
Всего клеток лимф. ряда	4,3-13,7	0,4
Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	-
Моноциты	0,7-3,1	1,6
Всего клеток моноц. ряда	-	1,6
Плазмобласты	0-0,2	-
Проплазмоциты	0,1-0,2	-
Плазматич. кл.	0,1-1,8	0,8
Всего клеток плазматич. ряда	0-2,5	0,8
Эритробласты	0,2-1,1	0,4
Нормобласты базов	1,4-5,8	0,8
Нормобласты полихр.	8,9-16,9	2,8
Нормобласты оксиф	0,8-5,6	-
Промегалобласты	-	-
Мегалобласты базоф.	-	-
Мегалобласты полихр.	-	2,4
Мегалобласты оксиф.	-	1,2
Всего клеток эритроц. ряда	14,5-26,5	7,6
Тучные клетки	-	-
Клетки стромы – (РЭС)	0,1-0,4	-
Лимфоциты «ВКЛ»	-	-
Мегакариоциты	-	-

Пациент Л. 55 лет

В ОАК лейкоцитоз $50,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг влево до промиелоцитов, миелоцитов, повышенное содержание эозинофилов и базофилов.

Миелограмма. Гиперклеточный костный мозг.

Усиление нейтропоза — 71.2%.

Эозинофильно (14.%) - базофильная (4.4%) ассоциация.

Диагноз: хронический миелолейкоз, хроническая фаза.

Генетическое подтверждение диагноза.

Миелоц.эозин	0,0-0,2	0,4
Метамц.эозин	0,1-0,4	2,8
Эозинофилы	0,4-5,2	10,8
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	14,0
Миелоц.базоф.	0-0,2	0,8
Базофилы	0-0,3	3,6
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	4,4

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ХММЛ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

	Норма *	% Факт. *
Недифф. бласты	0,1-1,1	-
Миелобласты	0,2-1,7	5,6
Промиеоциты	1,0-4,1	5,2
Миелоциты	7,0-12,2	15,6
Метамиеоциты	8,0-15,0	7,2
Палочкоядерн.	12,8-23,7	16,2
Сегментоядерн.	13,1-24,1	13,8
Всего клеток нейтр. ряда	52,7-68,9	63,6
Миелоц.эозин	0,0-0,2	7,6
Метамц.эозин	0,1-0,4	0,4
Эозинофилы	0,4-5,2	3,6
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	11,6
Миелоц. базоф.	0-0,2	1,2
Базофилы	0-0,3	0,6
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	1,8
Лимфобласты	0-0,2	-
Пролимфоциты	0-0,2	-
Лимфоциты	4,3-13,3	1,0
Всего клеток лимф. ряда	4,3-13,7	1,0
Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	3,0
Моноциты	0,7-3,1	12,0
Всего клеток моноц. ряда	-	15,0
Плазмобласты	0-0,2	-
Пролазмоциты	0,1-0,2	-
Плазматич. кл.	0,1-1,8	-
Всего клеток плазматич. ряда	0-2,5	0,0
Эритробласты	0,2-1,1	-
Нормобласты базов	1,4-5,8	-
Нормобласты полихр.	8,9-16,9	0,6
Нормобласты оксиф	0,8-5,6	0,2
Промегалобласты	-	0,4
Мегалобласты базоф.	-	0,8
Мегалобласты полихр.	-	4,2
Мегалобласты оксиф.	-	0,2
Всего клеток эритр. ряда	14,5-26,5	6,4
Тучные клетки	-	-
Клетки стромы – (РЭС)	0,1-0,4	0,2
Лимфоциты «ВКЛ»	-	-
Мегакариоциты	-	0,4

Пациент Ч. 65 лет

В ОАК лейкоцитоз $28,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг до миелоцитов, абсолютный моноцитоз, эозинофилия.

В миелограмме:

костно-мозговой пунктат гиперцеллюлярный, в миелограмме содержание бластных клеток составляет 5,6% Гранулоцитарный росток 71,4%. В нейтрофильном ряду увеличено число клеток пролиферирующего пула (промиелоциты составляют 5,2%, миелоциты 15,6%). Значительно увеличено содержание клеток эозинофильного ряда (11,6%), преимущественно за счет эозинофильных миелоцитов (7,6%).

Число клеток моноцитарного ряда составляет 15,0% (промоноциты 3,0%).

Миелоц.эозин	0,0-0,2	7,6
Метамц.эозин	0,1-0,4	0,4
Эозинофилы	0,4-5,2	3,6
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	11,6

Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	3,0
Моноциты	0,7-3,1	12,0
Всего клеток моноц. ряда	-	15,0

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. Т-ЛИМФОМА С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

	Норма*, %	Факт, %
Недифф. бласты	0,1-1,1	-
Миелобласты	0,2-1,7	0,2
Промиеоциты	1,0-4,1	1,6
Миелоциты	7,0-12,2	7,2
Метамиеоциты	8,0-15,0	2,6
Палочкоядерн.	12,8-23,7	4,0
Сегментоядерн.	13,1-24,1	11,0
Всего клеток нейтр. ряда	52,7-68,9	26,6
Миелоц.эозин	0,0-0,2	1,6
Метамц.эозин	0,1-0,4	1,4
Эозинофилы	0,4-5,2	5,2
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	8,2
Миелоц.базоф.	0-0,2	-
Базофилы	0-0,3	0,4
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	0,4
Лимфобласты	0-0,2	0,6
Пролимфоциты	0-0,2	0,4
Лимфоциты	4,3-13,3	27,4
Всего клеток лимф. ряда	4,3-13,7	28,4
Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	-
Моноциты	0,7-3,1	6,2
Всего клеток моноц. ряда	-	6,2
Плазмобласты	0-0,2	-
Пролазмоциты	0,1-0,2	-
Плазматич. кл.	0,1-1,8	1,6
Всего клеток плазматич. ряда	0-2,5	1,6
Эритробласты	0,2-1,1	-
Нормобласты базов	1,4-5,8	0,6
Нормобласты полихр.	8,9-16,9	5,6
Нормобласты оксиф	0,8-5,6	0,2
Промегалобласты	-	-
Мегалобласты базоф.	-	2,4
Мегалобласты полихр.	-	13,0
Мегалобласты оксиф.	-	5,2
Всего клеток эритр. ряда	14,5-26,5	27,0
Тучные клетки	-	-
Клетки стромы – (РЭС)	0,1-0,4	1,6
Лимфоциты «ВКЛ»	-	-
Мегакарициты	-	-

Пациент А. 48 л

В ОАК лейкоцитоз $32,0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютный лимфоцитоз, эозинофилия.

В миелограмме выявлено повышенное содержание клеток лимфатического ряда (28,4%, в т.ч. 0,6% лимфобласты и 0,4% пролимфоциты) преимущественно за счет атипичных лимфоидных элементов (опухолевых лимфоидных) мезогенерации, с округлым ядром, складчатые, с кливдами, хроматин сглаженный, тяжистый, в большинстве клеток остатки ядрышек, цитоплазма узкая, светлая, с обрывчатым контуром.

Увеличено число клеток эозинофильного ряда (8,2%), со сдвигом влево за счет миелоцитов (1,6%) и метамиеоцитов (1,4%).

Диагноз: лейкемизация зрелой лимфоидной опухоли, с учетом иммуногистохимических исследований — Т-клеточной лимфомы (неуточненной).

Миелоц.эозин	0,0-0,2	1,6
Метамц.эозин	0,1-0,4	1,4
Эозинофилы	0,4-5,2	5,2
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	8,2

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЛЕЙКОЗА (CEL, NOS)

1. Eosinophilia (eosinophil count $\geq 1.5 \times 10^9/L$)
2. WHO criteria for BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukaemia, polycythaemia vera, essential thrombocythaemia, primary myelofibrosis, chronic neutrophilic leukaemia, chronic myelomonocytic leukaemia and BCR-ABL1-negative atypical chronic myeloid leukaemia are not met
3. No rearrangement of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1, and no PCM1-JAK2, ETV6-JAK2, or BCR-JAK2 fusion
4. Blast cells constitute $< 20\%$ of the cells in the peripheral blood and bone marrow, and $inv(16)(p13.1q22)$, $t(16;16)(p13.1;q22)$, $t(8;21)(q22;q22.1)$, and other diagnostic features of acute myeloid leukaemia are absent
5. There is a clonal cytogenetic or molecular genetic abnormality ^a
or
Blast cells account for $\geq 2\%$ of cells in the peripheral blood or $\geq 5\%$ in the bone marrow

- УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА БЛАСТОВ $>2\%$ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И/ИЛИ $>5\%$ В КОСТНОМ МОЗГЕ
- НАЛИЧИЕ ЛЮБЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АБЕРРАЦИЙ, КРОМЕ ПЕРЕСТРОЕК ГЕНОВ PDGFRA, PDGFRB, FGFR1

ЭОЗИНОФИЛИЯ ВТОРИЧНАЯ

Вторичная (реактивная) эозинофилия — состояние, при котором продукция эозинофилов увеличивается в ответ на экзогенные стимулы (такие, как IL-5, IL-3 и ГМ-КСФ, главным образом продуцируемые Т-хелперными клетками)

ЭОЗИНОФИЛИЯ ВТОРИЧНАЯ

ПРИЧИНЫ

Заболевания аллергической природы

Инфекционные заболевания

Респираторные заболевания

Лекарственные препараты

Заболевания ЖКТ

Ревматологические заболевания

Системные васкулиты

Дерматологические заболевания (не аллергич. природы)

Опухоли (гематологические и негематологические)

Другие причины

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.

РЕАКТИВНАЯ ЭОЗИНОФИЛИЯ

	Норма*, %	Факт, %
Недифф. бласты	0,1-1,1	-
Миелобласты	0,2-1,7	2,2
Промиеоциты	1,0-4,1	2,2
Миелоциты	7,0-12,2	7,0
Метамиеоциты	8,0-15,0	15,4
Палочкоядерн.	12,8-23,7	20,6
Сегментоядерн.	13,1-24,1	11,0
Всего клеток нейтр. ряда	52,7-68,9	58,4
Миелоц.эозин	0,0-0,2	1,8
Метамц.эозин	0,1-0,4	2,2
Эозинофилы	0,4-5,2	3,6
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	7,6
Миелоц.базоф.	0-0,2	0,2
Базофилы	0-0,3	0,6
Всего клеток баз. ряда	0-0,5	0,8
Лимфобласты	0-0,2	-
Пролимфоциты	0-0,2	-
Лимфоциты	4,3-13,3	9,2
Всего клеток лимф. ряда	4,3-13,7	9,2
Монобласты	0-0,2	-
Промоноциты	-	-
Моноциты	0,7-3,1	4,0
Всего клеток моноц. ряда	-	4,0
Плазмобласты	0-0,2	-
Проплазмциты	0,1-0,2	-
Плазматич. кл.	0,1-1,8	3,2
Всего клеток плазматич. ряда	0-2,5	3,2
Эритробласты	0,2-1,1	0,4
Нормобласты базов	1,4-5,8	0,6
Нормобласты полихр.	8,9-16,9	8,2
Нормобласты оксиф	0,8-5,6	3,6
Промегалобласты	-	-
Мегалобласты базоф.	-	-
Мегалобласты полихр.	-	3,4
Мегалобласты оксиф.	-	0,4
Всего клеток эритроц. ряда	14,5-26,5	16,6
Тучные клетки	-	-
Клетки стромы – (РЭС)	0,1-0,4	0,2
Лимфоциты «ВКЛ»	-	-
Мегакариоциты	-	-

*(Соколов В.В., Грибова И.А., 1972г.)

Пациент Е. 35 лет

В ОАК лейкоцитоз $18,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг до миелоцитов, эозинофилия.

Заключение по миелограмме:

Костно-мозговой пунктат нормоцеллюлярный.

Умеренная эозинофильная реакция.

Рекомендованы молекулярно-генетические исследования.

Далее молекулярно-генетические изменения не были найдены.

Итоговое заключение:

Реактивная неклональная эозинофильная реакция

Миелоц.эозин	0,0-0,2	1,8
Метамц.эозин	0,1-0,4	2,2
Эозинофилы	0,4-5,2	3,6
Всего клеток эозин ряда	0,5-5,8	7,6

ЭОЗИНОФИЛИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ

- Атопический дерматит
- Бронхиальная астма
- Сезонный аллергический ринит

Эозинофилия, как правило, легкая либо умеренная, коррелирует с тяжестью заболевания и уходит при должном контроле.

ЭОЗИНОФИЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ

Любые препараты могут вызвать эозинофилию!

Чаще всего:

- антибиотики
- сульфаниламиды
- соли золота
- антиконвульсанты
- аллопуринол
- НПВС
- аспирин
- эуфиллин
- витамины группы В
- ранитидин

ЭОЗИНОФИЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ

- **Лекарственная гиперчувствительность всегда должна рассматриваться как причина необъяснимой эозинофилии!**
- Иногда эозинофилия возникает через 3-6 недель после введения нового препарата.

ЭОЗИНОФИЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ

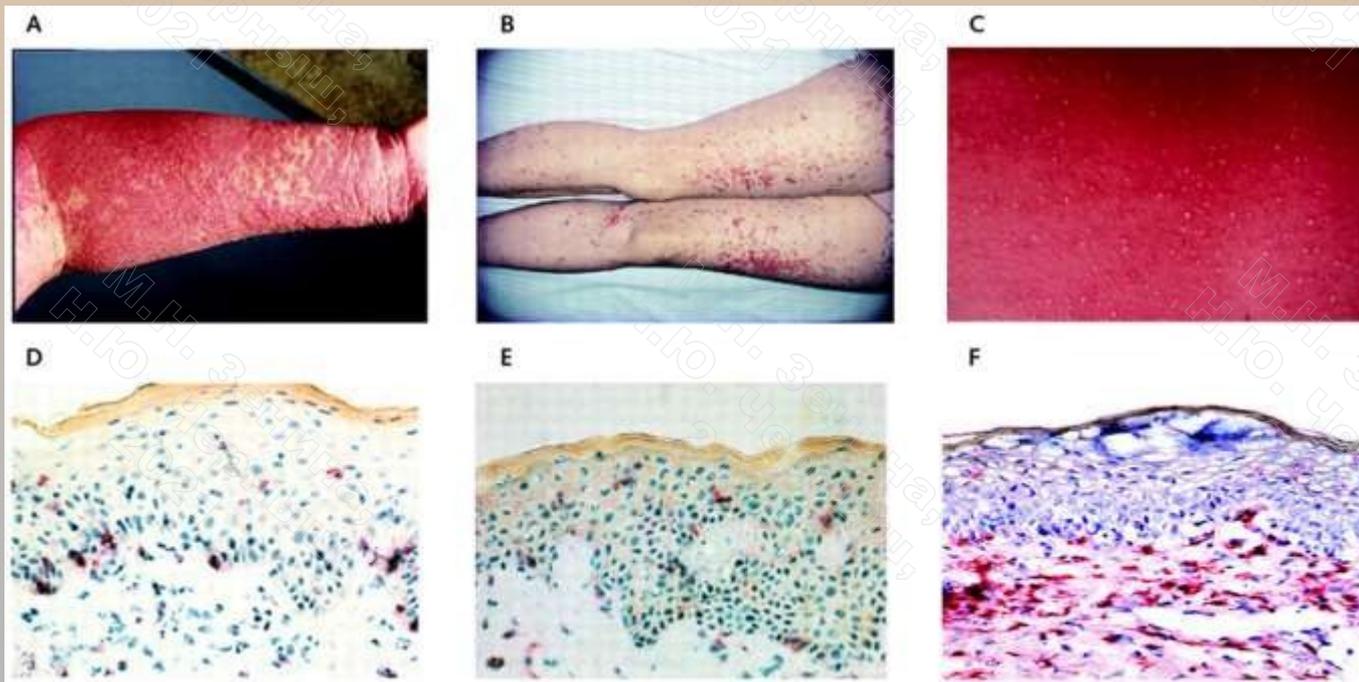
Клиника варьирует: от бессимптомного течения до тяжелых, опасных для жизни, проявлений.

Возможные проявления:

- кожная сыпь
- артралгии
- миалгия
- поражение легких, почек
- DRESS-синдром

ЭОЗИНОФИЛИЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ

- DRESS-СИНДРОМ — ОПАСНОЕ ДЛЯ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЕ
- ЭОЗИНОФИЛИЯ + ВЫСЫПАНИЯ + ЛИХОРАДКА + ПОЛИОРГАННОЕ ПОРАЖЕНИЕ



ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Паразитарные инвазии

Бактериальные инфекции (туляремия, хламидийная пневмония, болезнь «кошачьих царапин», скарлатина)

Микобактериальные (туберкулез, лепра)

Вирусные (гепатиты А, В и С, инфекционный мононуклеоз)

Грибковые (гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиомикоз, аспергиллез)

Journal of Infection (2010) 60, 1–20



www.elsevierhealth.com/journals/jif

CLINICAL GUIDELINES OF THE BRITISH INFECTION SOCIETY

Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management

Anna M. Checkley^{a,*}, Peter L. Chiodini^a, David H. Dockrell^b, Imelda Bates^c, Guy E. Thwaites^a, Helen L. Booth^d, Michael Brown^a, Stephen G. Wright^a, Alison D. Grant^a, David C. Mabey^a, Christopher J.M. Whitty^a, Frances Sanderson^a, On behalf of the British Infection Society and The Hospital for Tropical Diseases

^a Hospital for Tropical Diseases, Copper Street, London WC1E 6JB, UK
^b Section of Infection, Inflammation and Immunity, University of Sheffield, School of Medicine and Biomedical Sciences, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield S10 2JF, UK
^c Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place, Liverpool L3 5QA, UK
^d University College London Hospitals NHS Trust, 235 Euston Road, London NW1 2BU, UK
^e Imperial College Healthcare NHS Trust, Charing Cross Hospital, Fulham Palace Road, London W6 8RF, UK

Accepted 13 November 2009

ЭОЗИНОФИЛИИ ПАРАЗИТАРНЫЕ

Общие черты:

- Анамнестические особенности (путешествия в тропические страны, контакт с животными, употребление сырого мяса)
- Часто проявления со стороны кожи и легких
- Методы подтверждения: микроскопия свежего стула, серологические исследования, биопсия мягких тканей

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Болезнь Леффлера

Острая эозинофильная пневмония

Хроническая эозинофильная пневмония

Аллергические бронхопульмональный аспергиллез

Саркоидоз

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Болезнь Леффлера

- летучие легочные инфильтраты
- минимальные респираторные нарушения
- небольшая лихорадка
- умеренная эозинофилия
- быстрое спонтанное разрешение

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Острая эозинофильная пневмония.

Критерии диагноза:

- фебрильная лихорадка
- гипоксемическая дыхательная недостаточность ($PO_2 < 60$ мм рт. ст.)
- альвеолярные или альвеолярно-интерстициальные инфильтраты в легких
- эозинофилия БАЛ ($> 25\%$)
- отсутствие паразитарной, грибковой и другой инфекции
- хороший ответ на лечение ГКС и отсутствие рецидива спустя 3 мес. после их отмены

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Хроническая эозинофильная пневмония:

- черты системного заболевания (потеря веса, гепатоспленомегалия, лихорадка, анемия)
- одышка, кашель, легкие рестриктивные нарушения ФВД
- инфильтраты в верхушках легких и по периферии
- эозинофилия БАЛ (> 25 %)
- хороший ответ на лечение ГКС

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

- В основе — гиперчувствительность к *Aspergillus fumigatus*
- Проявления: неконтролируемая астма, рецидивирующие легочные инфильтраты, бронхоэктазы.
- Дополнительные исследования: цитологически подтвержденный легочный фиброз, повышение специфического Ig E и общего IgE в сыворотке, кожная реакция с антигеном аспергилл.

ЭОЗИНОФИЛИИ ЛЕГОЧНЫЕ

Саркоидоз

- Специфических тестов нет
- Повышение уровня АПФ в сыворотке крови
- Биопсия пораженных тканей:
неказеозные гранулемы

ЭОЗИНОФИЛИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром Чарджа-Стросс

Узелковый периатерит

Системная красная волчанка

Эозинофильный фасциит (болезнь Шульмана)

Ревматоидный артрит

ЭОЗИНОФИЛИИ РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Синдром Чарджа-Стросс:

- тяжелая БА
- эозинофилия крови $> 10 \%$
- нейропатия
- мигрирующие или летучие инфильтраты в легких
- патология околоносовых пазух
- повышение уровня Ig E сыворотки
- внесосудистые эозинофильные гранулемы

ЭОЗИНОФИЛИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖКТ

Первичные эозинофильные поражения ЖКТ:

- первичный эозинофильный эзофагит
- первичный эозинофильный гастрит
- первичный эозинофильный колит

Другие заболевания:

- панкреатит
- целиакия

Возможные симптомы:

- дисфагия, потеря веса, рвота, нарушения стула

ЭОЗИНОФИЛИИ ОПУХОЛЕВЫЕ

ВТОРИЧНОЙ, НЕКЛОНАЛЬНОЙ, ПРИРОДЫ

Солидные опухоли различной локализации

(распространенность эозинофилии 1-7%)

Лимфопролиферативные заболевания:

- лимфома Ходжкина (распространенность эозинофилии 15%)
- неходжкинские лимфомы (распространенность эозинофилии 2-20%)
- острый лимфобластный лейкоз

Лимфоцитарный вариант ГЭС:

- нет явного лимфопролиферативного заболевания, повышена активность Т-хелперов

ЭОЗИНОФИЛИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ

Синдром Уэллса (эозинофильный целлюлит) — это рецидивирующий гранулематозный дерматит с эозинофилией, характеризующийся:

- внезапным появлением кольцевидных эритематозных пятен, которые быстро эволюционируют
- специфической гистологической картиной кожи (инфильтраты в виде «языков пламени»)
- непостоянной эозинофилией крови



ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Критерии:

- Стойкая (> 6 мес) выраженная (> 1,5 г/л) эозинофилия периферической крови
- Поражение органов (сердце — эндокардит Леффлера, легкие — пневмония Леффлера, кожа, ЖКТ, тромбозэмболические осложнения)
- Отсутствие установленных причин эозинофилии

Это диагноз исключения!

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?
- Лекарственные препараты?

ОБЯЗАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ОАК с подсчетом количества клеток вручную!
- СОЭ
- СРБ
- Исследование функции почек и печени
- Общий белок и альбумины
- ЛДГ
- «Костный» профиль (кальций, щелочная фосфатаза)

ОБЩИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

2 класс анализаторов (22-27 параметров)



С полной дифференцировкой лейкоцитарной формулы

(5-diff-анализатор)

Возможности:

Эритроциты (10 параметров)

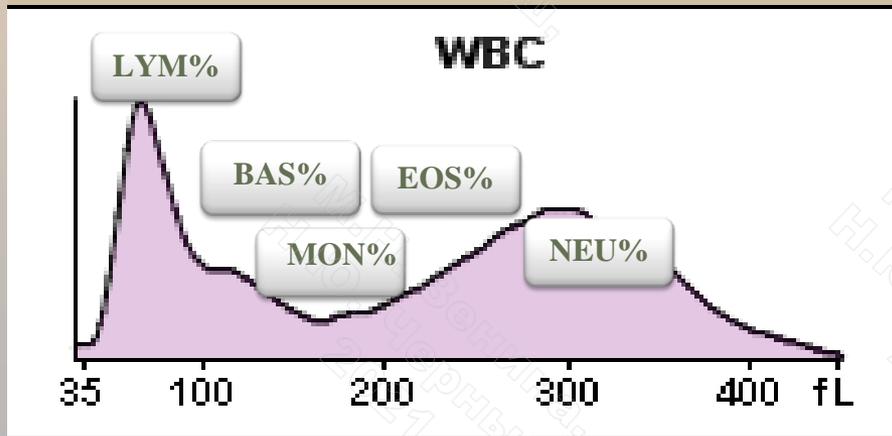
Тромбоциты (4 параметра)

Лейкоциты (13 параметров)

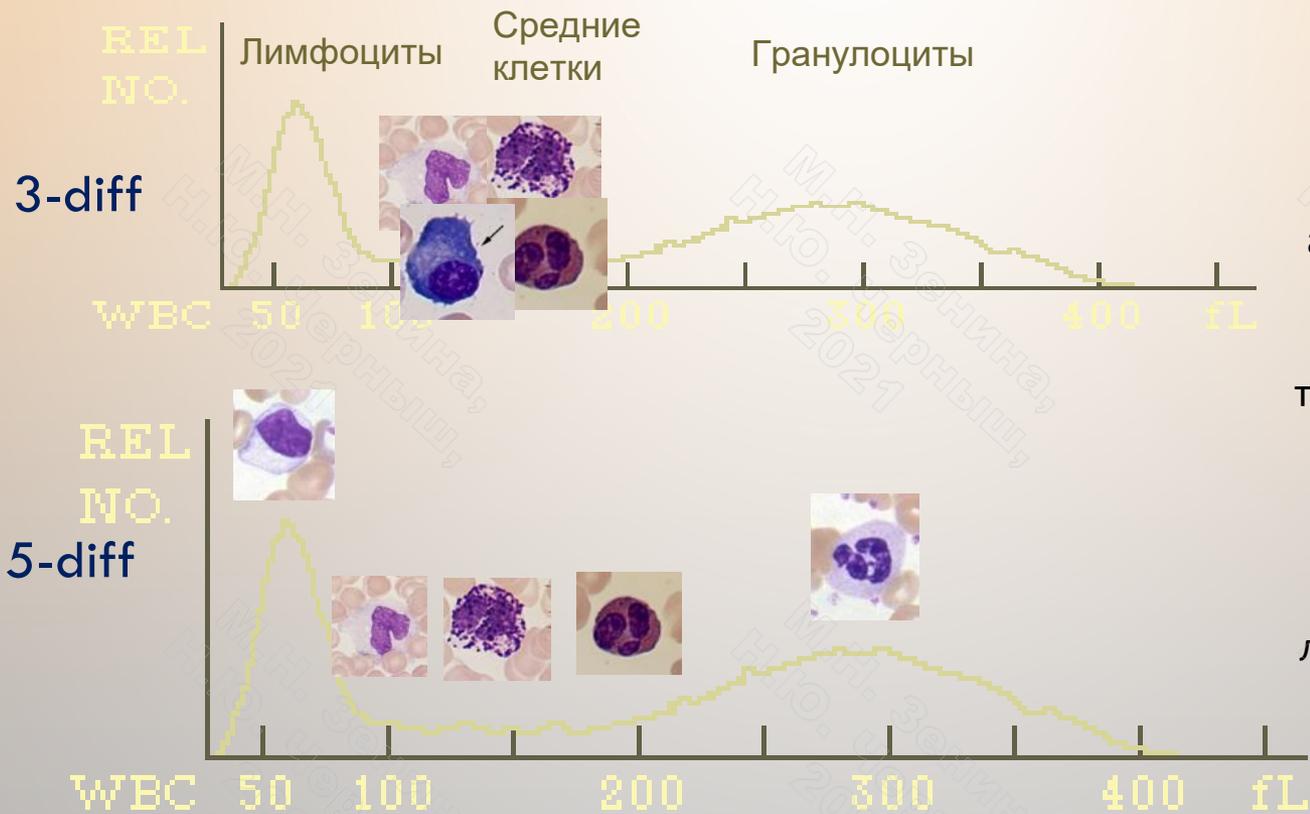
В лейкоцитарной формуле выделяет только пять типов клеток: лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы.

Ограничения:

Не оценивает незрелые клеточные формы — бласты, промиелоциты, миелоциты



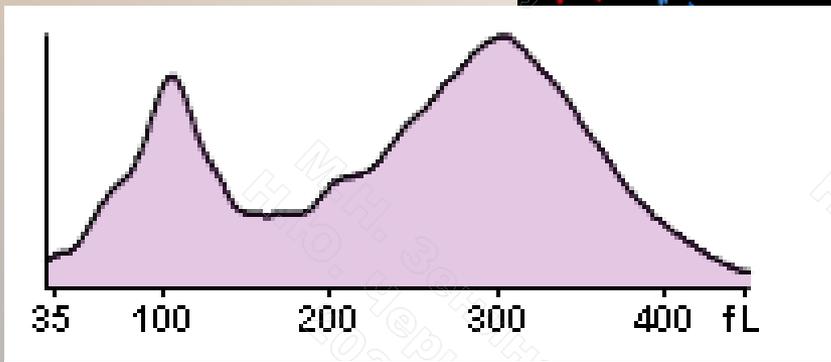
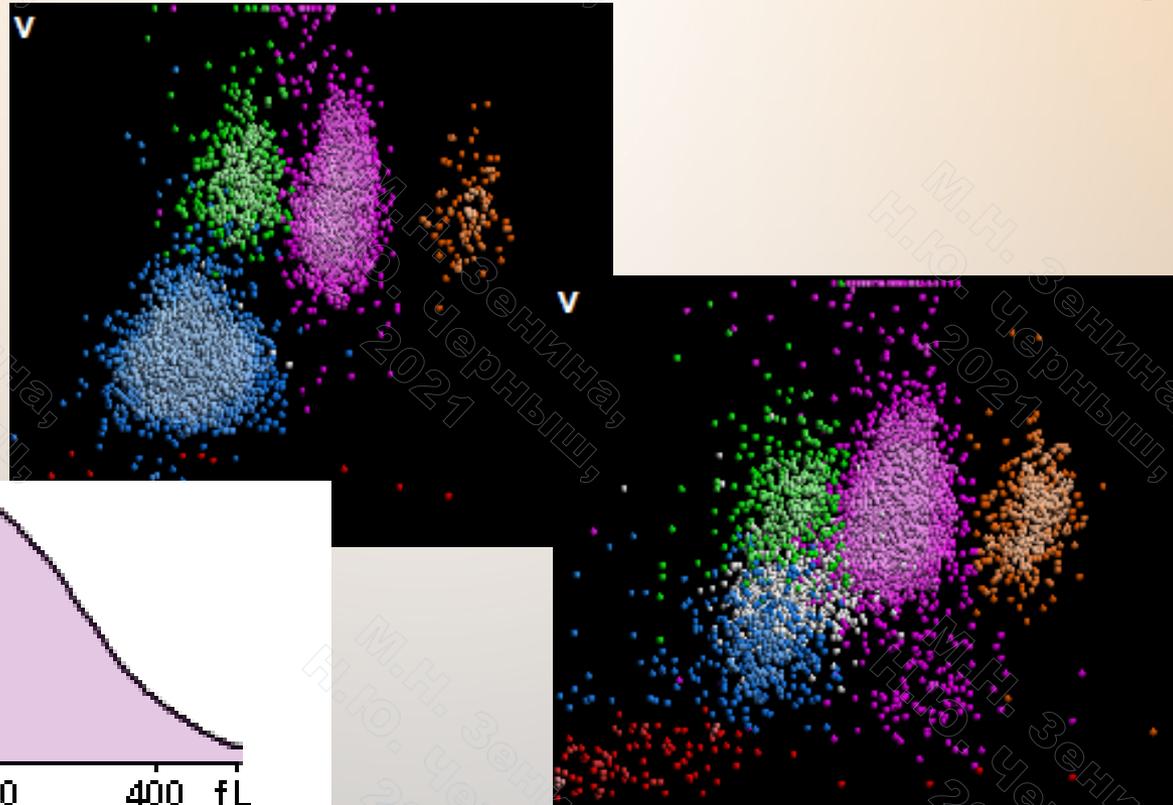
ГИСТОГРАММА ЛЕЙКОЦИТОВ



Высокотехнологичные анализаторы оценивают незрелые гранулоциты и позволяют увеличить точность оценки фракций лейкоцитов, проводить скрининг нормы и патологии, сократить ручной подсчет лейкоцитарной формулы до 10-15%

СКЕТЕРОГРАММЫ

Точное
определение
базофилов
и эозинофилов



ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на аллергическую этиологию эозинофилии:

- Общий IgE сыворотки
- Уровни IgE, специфичных для различных аллергенов
- Кожные аллергические пробы

У лиц с подозрением на неаллергическую дерматологическую причину:

- Биопсия кожи

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на инфекционную причину:

- микроскопия свежего стула на яйца и цисты паразитов
- серологические тесты на наличие паразитарных инфекций (стронгилоидоз, шистосомоз, филяриаз, токсокариоз)
- тестирование на ВИЧ, вирусные гепатиты или HTLV-1 при подозрении на оппортунистические инфекции

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на желудочно-кишечные расстройства:

- ФГДС
- Колоноскопия / ректороманоскопия
- Амилаза сыворотки
- Серологические исследования на целиакию (а/т к тканевой трансглутаминазе)

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на системные заболевания соединительной ткани:

- Антинуклеарные антитела (ANA)
- Антитела с двуспиральной ДНК (dsDNA)
- Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (ACCP)

У лиц с подозрением на васкулит:

- Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)
- Серология HBV, HCV, ВИЧ, CMV и парвовирус B19

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на респираторное заболевание:

- Визуализация легких (Ро-графия, КТ)
- Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем
- Оценка ФВД

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц с подозрением на лимфому, негематологическое новообразование или эозинофилию, индуцированную активностью Т-клеток:

- Соответствующая визуализация и биопсия ткани
- Иммунофенотипирование Т-клеток крови и Т-клеточных рецепторов

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

У лиц со стойкой выраженной эозинофилией ($> 1,5$ г/л) и отсутствием явных причин, необходимо исключить гемобластозы с клональной эозинофилией:

- Пункция/биопсия костного мозга
- Иммунофенотипирование
- Цитогенетическое исследование
- Исследование периферической крови на FIP1L1-PDGFR α
- Уровень триптазы сыворотки (мастоцитоз)

ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ

- P_{O_2} или СКТ ОГК
- Оценка функции внешнего дыхания
- Сатурация крови O_2
- ЭКГ
- ЭхоКГ
- Уровень тропонина Т крови
- Осмотр невролога

Спонтанная тромбоэмболия — признанный маркер поражения органов и тканей при эозинофилии

