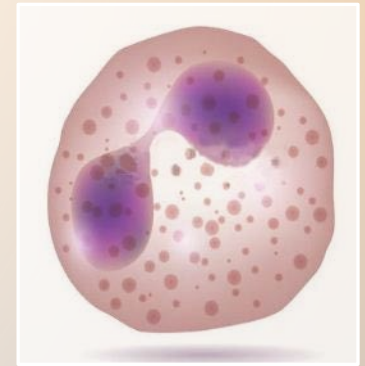


# ЭОЗИНОФИЛИИ



**Черныш Н.Ю.**

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

**Зенина М.Н.**

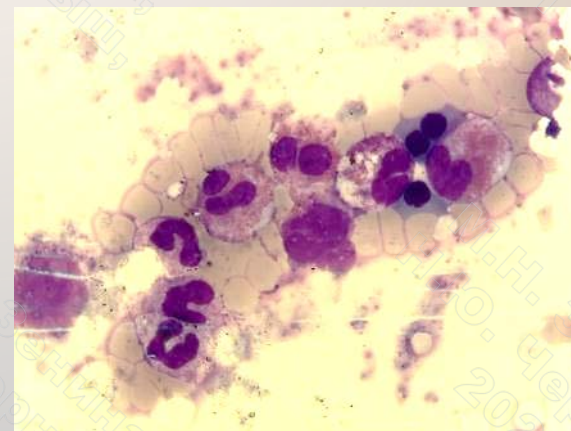
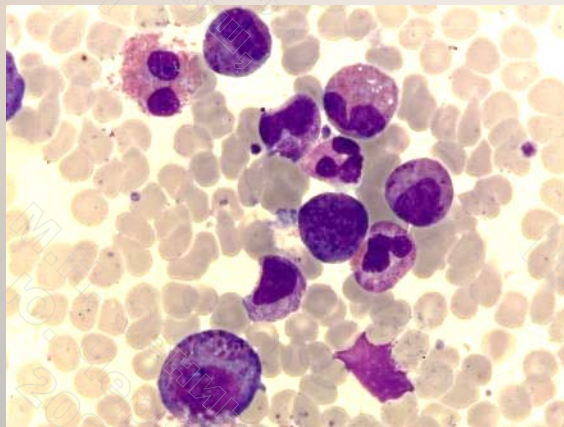
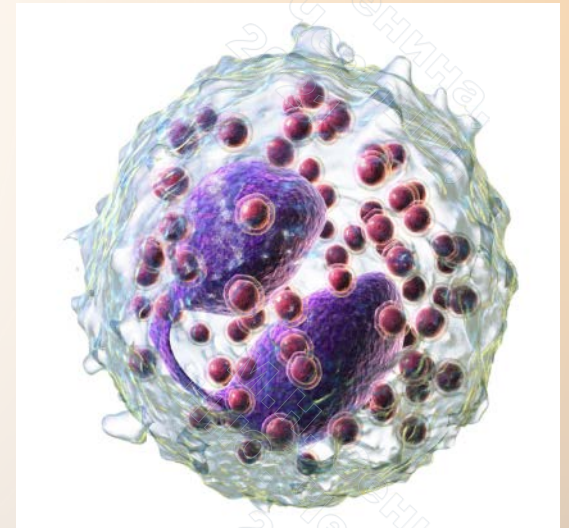
ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики СЗГМУ имени И.И.Мечникова,  
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии

# ЭОЗИНОФИЛИИ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

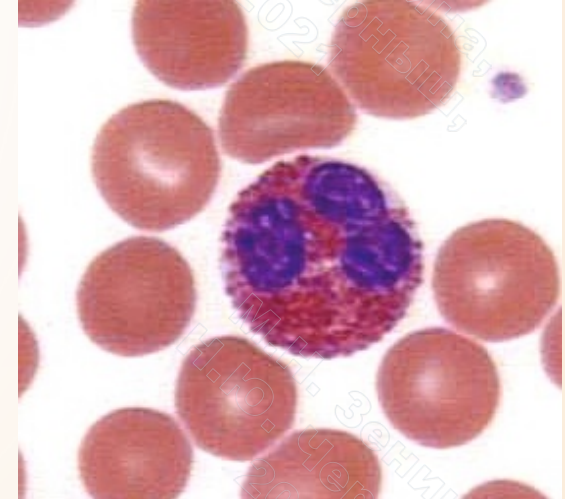
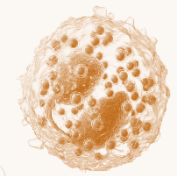
- Распространенность эозинофилии около 4-6 % в общей популяции
- Встречается в практике врачей различных специальностей (терапевтов, аллергологов, инфекционистов, пульмонологов, дерматологов, гастроэнтерологов, кардиологов, гематологов и др.)
- Обширный список причин эозинофилии
- Трудности диагностики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



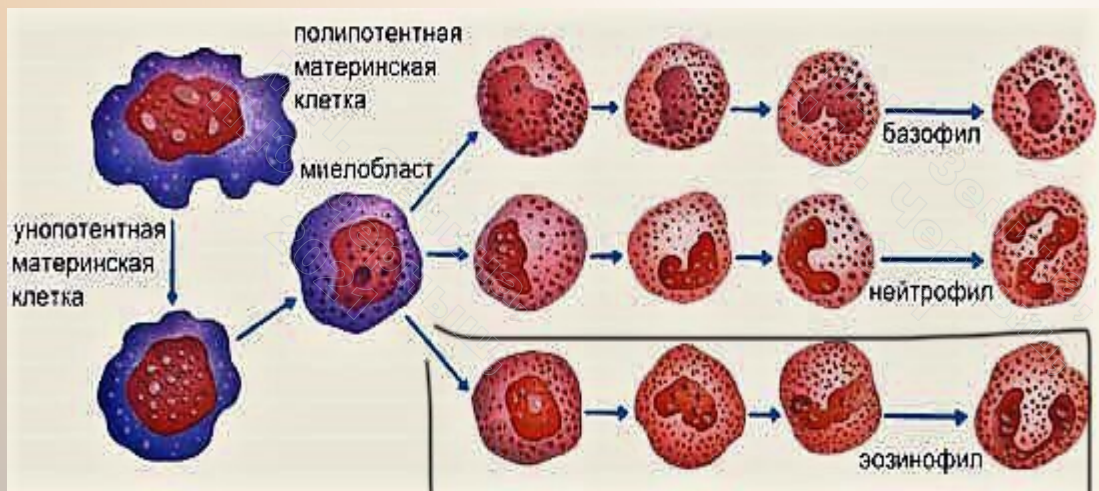
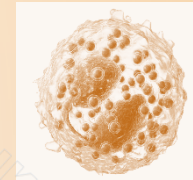
# ЭОЗИНОФИЛЫ



**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

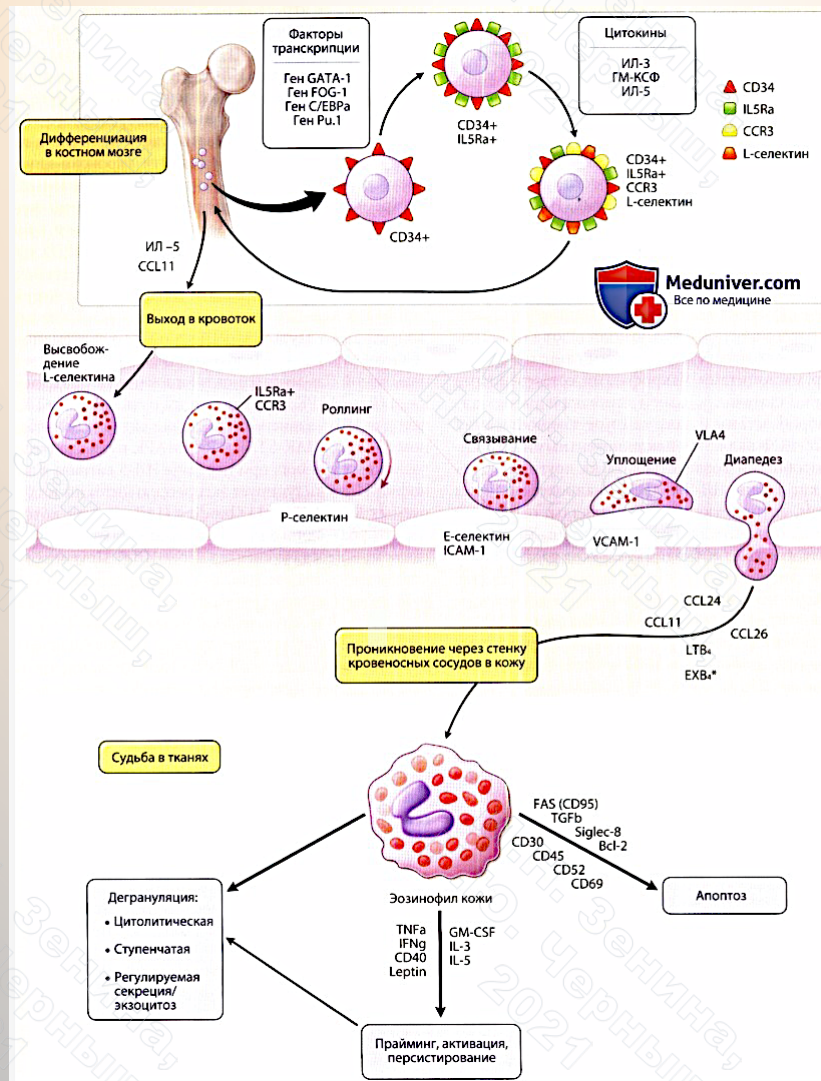
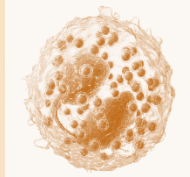


# ЭОЗИНОФИЛЫ СОЗРЕВАНИЕ



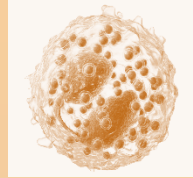
- Эозинофилы происходят из CD34+ предшественников костного мозга. Созревание происходит под влиянием аутокринных и паракринных цитокинов IL-3, IL-5 и GM-CSF

# ЭОЗИНОФИЛЫ ОТ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ДО ГИБЕЛИ В ТКАНЯХ

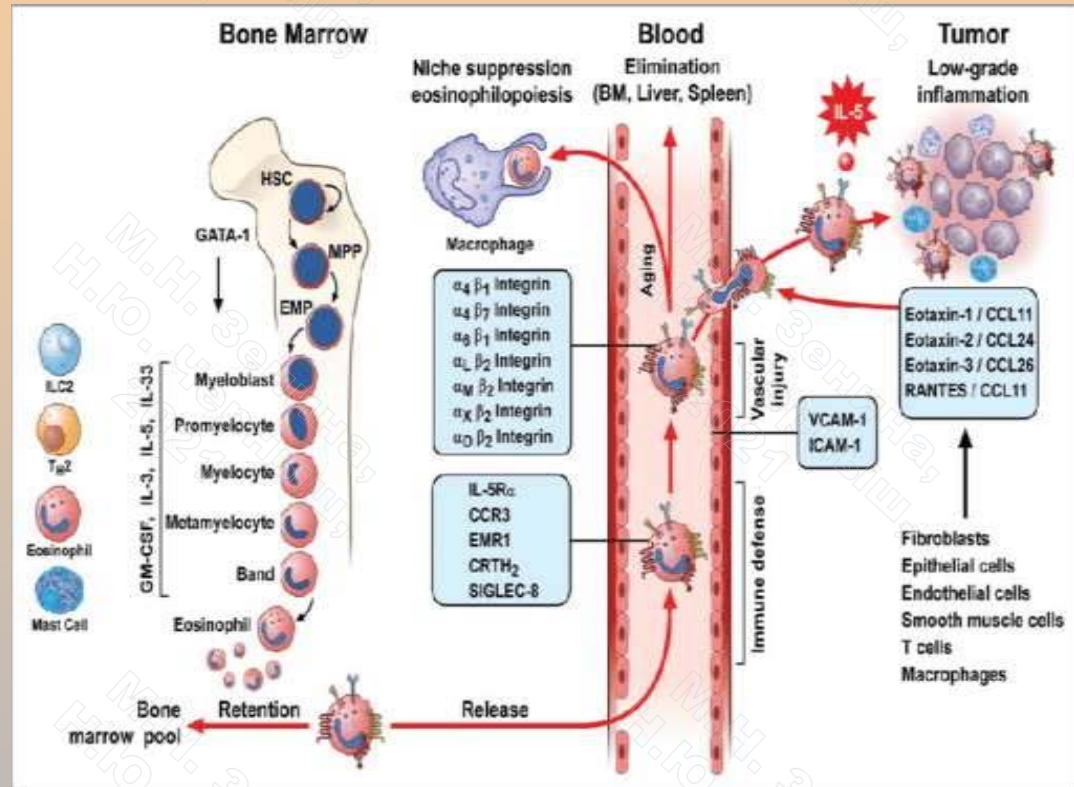


Путь эозинофилов от недифференцированных гематопоэтических клеток к тканям. На рисунке представлен жизненный цикл эозинофилов от дифференцировки в костном мозге к трансэндуотелиальной миграции и гибели в тканях (приведены ключевые факторы, участвующие в этом процессе).

# ЭОЗИНОФИЛЫ жизненный цикл



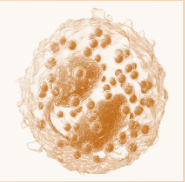
- Покинув костный мозг, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови.
- Затем покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани (в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу), где остаются в течение 10-14 дней.
- На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 100-200 в тканях.



G. Varricchi et al., 2017



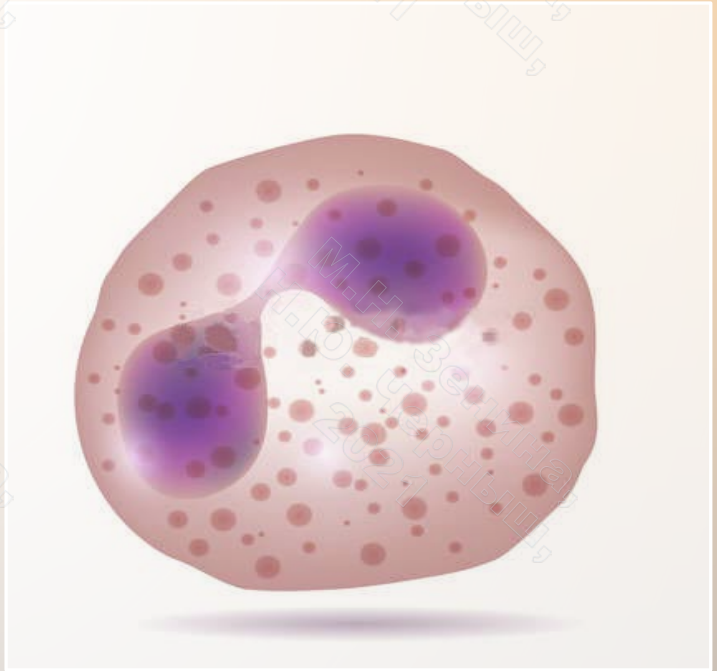
# ЭОЗИНОФИЛЫ СТРОЕНИЕ



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

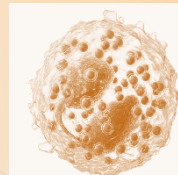
Отличительная особенность — наличие гранул, содержащих специфические белки, обуславливающие оксифильную окраску.

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





# ЭОЗИНОФИЛЫ ГРАНУЛЫ

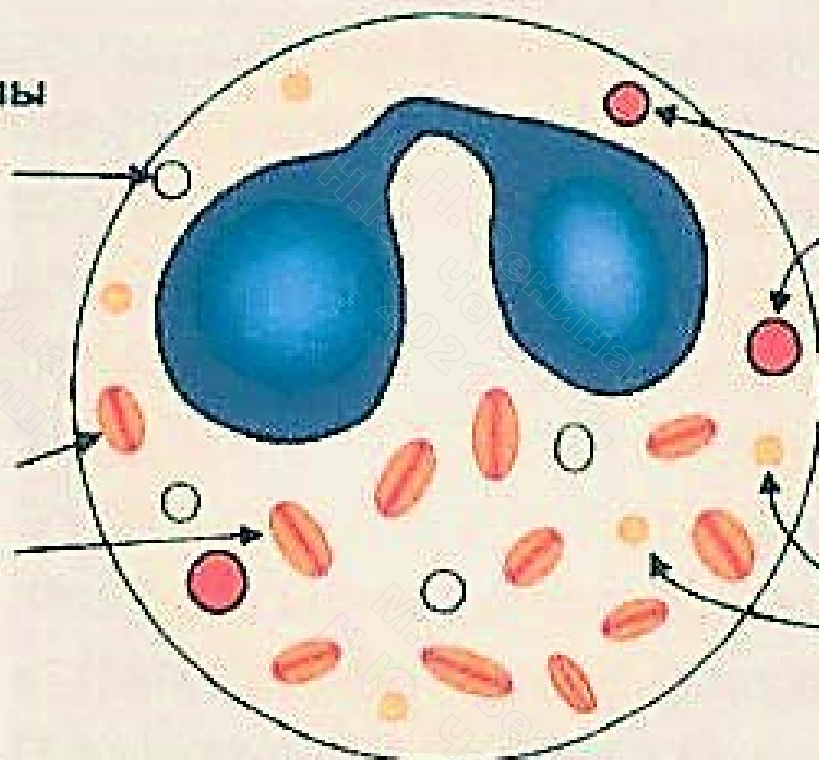


## Первичные гранулы

Белок Шарко-  
Лейдена:  
лизофосфалиптаза

## Вторичные гранулы

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



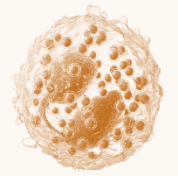
## Липидные тельца

Циклооксигеназа  
5-Липоксигеназа  
LTC<sub>4</sub> Синтаза  
Арахидоновая  
кислота

## Малые гранулы

Арилсульфатаза B  
Кислая фосфатаза

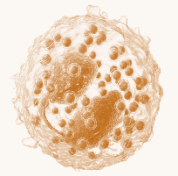
# ЭОЗИНОФИЛЫ ГРАНУЛЫ



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 $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6	Внеклеточный цитолиз
	Мелкие	Арилсульфатаза B, кислая фосфатаза, пероксидаза	Бактерицидность
	Первичные	Лизофосфолипаза (в кристаллах Шарко-Лейдена)	Липидный метаболизм
	Липидные тельца	Арахидоновая кислота, липоксигеназа, циклоксигеназа	Выработка эйкозаноидов

# ЭОЗИНОФИЛЫ

## ВЕЩЕСТВА ГРАНУЛЯРНЫХ БЕЛКОВ

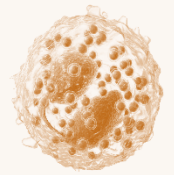


Класс	Вещество	Биологические эффекты
Ферменты	Пероксидаза эозинофилов	Индукцирует выброс гистамина из тучных клеток; токсичные свойства реализуются через катализ галогенизации субстратов
	Коллагеназа эозинофилов	Участвует в перестройке межклеточного вещества соединительной ткани
Токсичные белки	Главный 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)

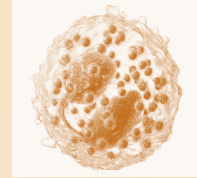
- Поддержание слизистых поверхностей с высоким уровнем эпителиального оборота (кишечник, эндометрий)
- Развитие плазматических клеток
- Антигельминтная защита (путем выпуска гранул белков)
- Противовирусные реакции
- Антибактериальные ответы (путем выпуска митохондриальных ловушек ДНК)
- Антигрибковый 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)

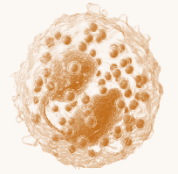
Кислородзависимый механизм опосредован активацией

- 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

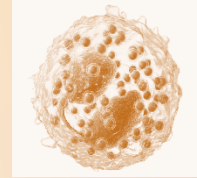
## МИГРАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ



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.

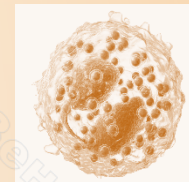
**Эозинофилы** расщепляют *микробные антигены*:

Генерация супероксидных и нитроксидных радикалов, цианидов и галогенов



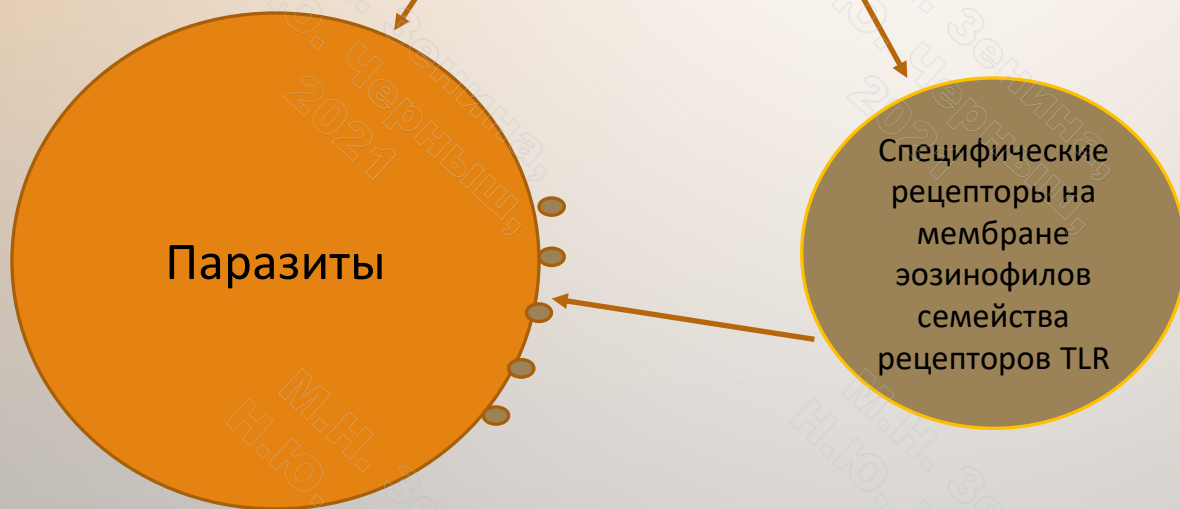
Перекисное окисление мембранных липидов клеточной стенки микроорганизмов.

# ЭОЗИНОФИЛЫ ЦИТОТАКСИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ



## Механизм дегрануляции

IgE IgG  
Fab-фрагменты Fc-фрагменты



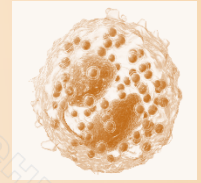
## Эозинофилия

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*.

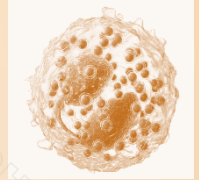
Эти заболевания характеризуются функциональной несостоятельностью *Th1-клеточной системы* с преобладанием гуморального звена иммунного ответа.

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

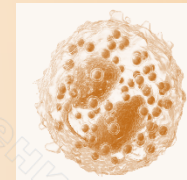
СПОСОБНОСТЬ К СВЯЗЫВАНИЮ ГИСТАМИНА И ДРУГИХ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ И ВОСПАЛЕНИЯ



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

# ЭОЗИНОФИЛЫ

## СИНТЕЗ И ДЕПОНИРОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ



Эозинофилы продуцируют, депонируют и секретируют

Цитокины:

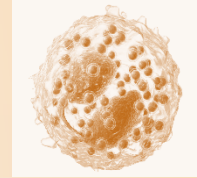
- интерлейкины (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18),
- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)
- интерферон-гамма (IFN- $\gamma$ )
- фактор некроза опухолей (TNF- $\beta$ )
- трансформирующий фактор роста-бета (TGF- $\beta$ )
- фактор активации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

Хемокины: эотаксин — CCL11, RANTES — CCL5, MIP-1 $\alpha$  — 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- $\alpha$ ), GM-CSF и др., что позволяет немедленно высвобождать необходимые количества цитокинов при активации клетки.



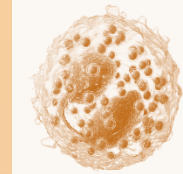
# ЭОЗИНОФИЛЫ

## АНТИГЕНРАСПОЗНАЮЩАЯ И АНТИГЕНПРЕДСТАВЛЯЮЩАЯ ФУНКЦИИ

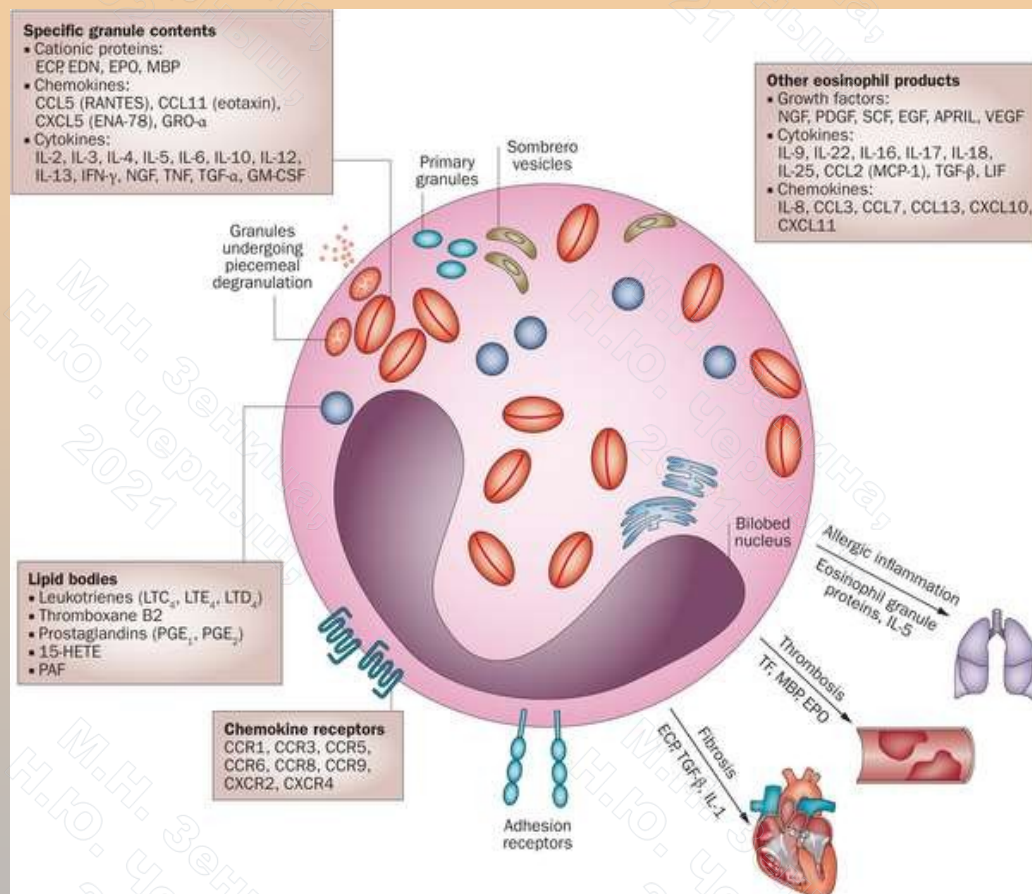
**Антигенраспознающая** функция реализуется при помощи рецептора TLR2 и комплекса  $\gamma\delta$ TCR-CD3, связывающих небелковые антигены бактерий на первом этапе иммунной защиты.

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

# ЭОЗИНОФИЛЫ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

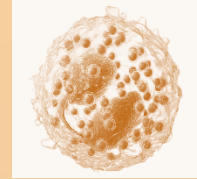


- Повреждение эндотелия
- Повреждение эндокарда
- Повышение тонуса ГМК бронхов
- Тромбообразование
- Фибрирование



B. Alberts et al., 2016



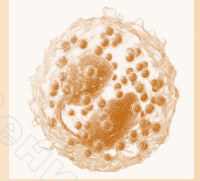


# ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ

## НОРМАЛЬНОЕ КОЛИЧЕСТВО

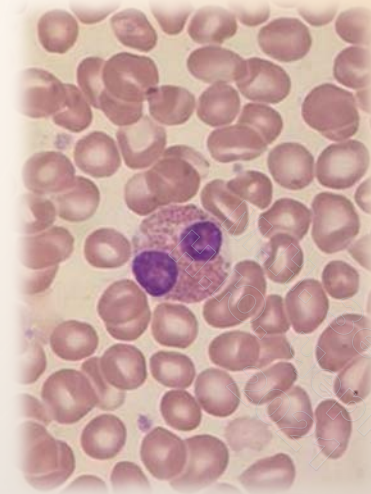
- 1-5 % от общего числа лейкоцитов
- 0,05-0,5 г/л
- Суточные колебания: максимум — в ночные часы, минимум — утром
- Возрастные колебания: с возрастом постепенно снижается
- Гендерных и этнических колебаний не выявлено

# ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ



Снижение

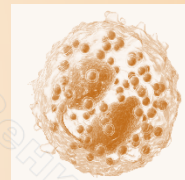
Эозинопения



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

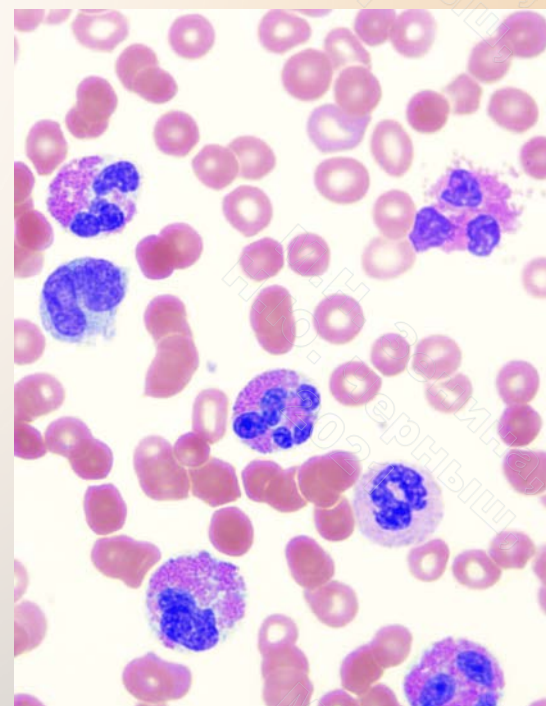
# ЭОЗИНОФИЛЫ В КРОВИ

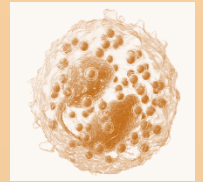


Увеличение

Эозинофилия

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



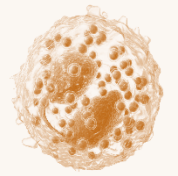


# ЭОЗИНОФИЛИЯ

- **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.

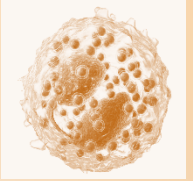


**bjh** guideline

## Guideline for the investigation and management of eosinophilia

Nauman M. Butt,<sup>1</sup> Jonathan Lambert,<sup>2</sup> Sahra Ali,<sup>3</sup> Philip A. Beer,<sup>4</sup> Nicholas C. P. Cross,<sup>5</sup> Andrew Duncombe,<sup>6</sup> Joanne Ewing,<sup>7</sup> Claire N. Harrison,<sup>8</sup> Steven Knapper,<sup>9</sup> Donal McLornan,<sup>10</sup> Adam J. Mead,<sup>11</sup> Deepti Radia,<sup>8</sup> and Barbara J. Bain<sup>12</sup> on behalf of the British Committee for Standards in Haematology

<sup>1</sup>Royal Liverpool and Broadgreen University Teaching Hospitals NHS Trust, Liverpool, <sup>2</sup>University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, <sup>3</sup>Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust, Hull, <sup>4</sup>Wellcome Trust Sanger Institute, Cambridge, <sup>5</sup>Faculty of Medicine, University of Southampton, <sup>6</sup>Department of Haematology, University Hospital Southampton, Southampton, <sup>7</sup>Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, <sup>8</sup>Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, <sup>9</sup>Division of Cancer & Genetics, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, <sup>10</sup>King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, <sup>11</sup>MRC Molecular Haematology Unit, Weatherall Institute of Molecular Medicine, University of Oxford and BRC Blood Theme, NIHR Oxford Biomedical Centre, Oxford, and <sup>12</sup>Imperial 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.<sup>1</sup>, НЕМЧЕНКО ИРИНА СЕМЕНОВНА<sup>1</sup>, ЧЕЛЫШЕВА Е.Ю.<sup>1</sup>, ГУСАРОВА Г.А.<sup>1</sup>, ХОРОШКО Н.Д.<sup>1</sup>, АБДУЛКАДЫРОВ К.М.<sup>2</sup>, ГОЛЕНКОВ А.К.<sup>3</sup>, ГОРЯЧЕВА С.Р.<sup>1</sup>, ЗАРИЦКИЙ А.Ю.<sup>4</sup>, КОВРИГИНА А.М.<sup>1</sup>, КУЦЕВ С.И.<sup>5</sup>, ЛОМАИА Е.Г.<sup>4</sup>, МАРТЫНКЕВИЧ И.С.<sup>2</sup>, МЕЛИКЯН А.Л.<sup>1</sup>, ОБУХОВА Т.Н.<sup>1</sup>, ПОСПЕЛОВА Т.И.<sup>6</sup>, ШУВАЕВ В.А.<sup>2</sup>](#)

<sup>1</sup> [ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России](#)

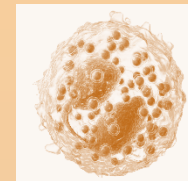
<sup>2</sup> [ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России](#)

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

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

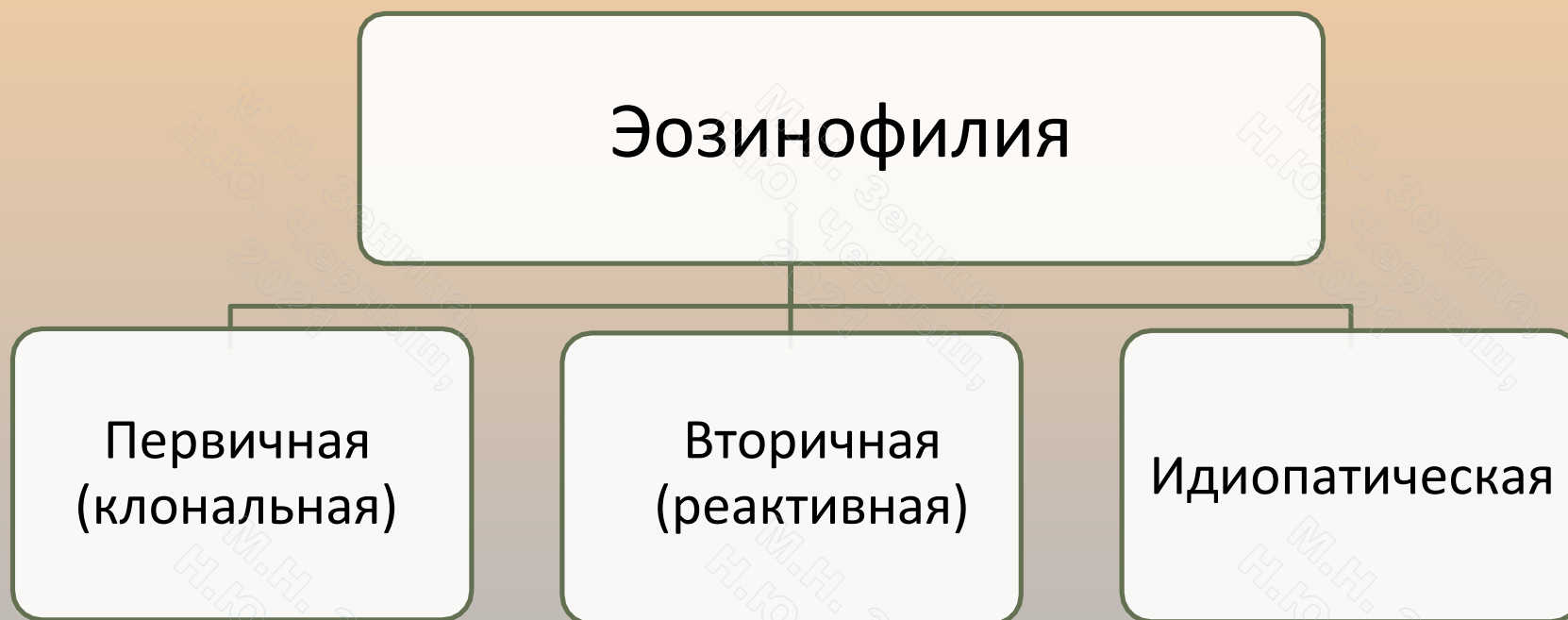
<sup>5</sup> [ФГБНУ Медико-генетический научный центр](#)

<sup>6</sup> [Городской гематологический центр](#)

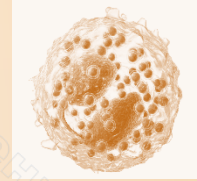


# ЭОЗИНОФИЛИЯ

## КЛАССИФИКАЦИЯ



# ЭОЗИНОФИЛИИ ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ



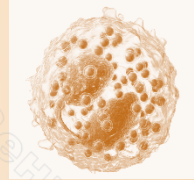
**Клональная эозинофилия** — связана с возникновением мутаций в стволовых кроветворных клетках, опосредующих клональную экспансию лейкоцитов эозинофильного ряда.

**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

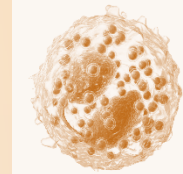
В 1968 г. W.R. Hardy и R.E. Anderson предложили термин «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС).

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  $\beta$ -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов (*PDGFR*)
- В 2003 г. выявлен *FIP1L1-PDGFR* кодирует  $\alpha$ -цепь рецептора фактора роста тромбоцитов.
- К октябрю 2016 г. было описано 72 слитных гена с участием генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*

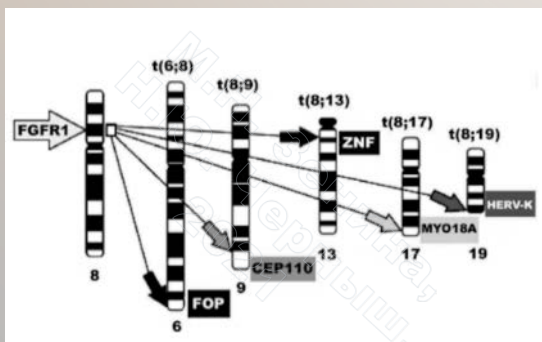
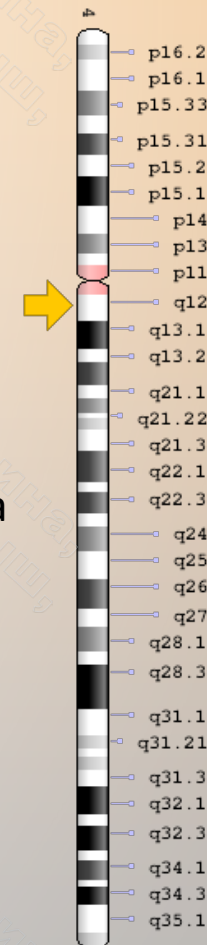
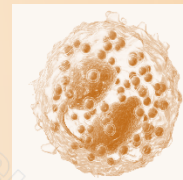


Рис. 1. Схема образования слитных генов с участием *FGFR1*. Точка разрыва на хромосоме 8 всегда расположена в локусе p11-12. Разрывы в партнерских хромосомах расположены в области локализации различных генов: *FOP*, *CEP110*, *ZNF*, *MYO18A*, *HERV-K*

# ЭОЗИНОФИЛИИ

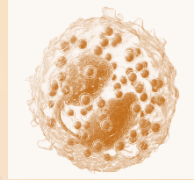


## ХРОМОСОМНЫЕ ПОЛОМКИ С УЧАСТИЕМ ГЕНА PDGFRB У БОЛЬНЫХ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

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

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.

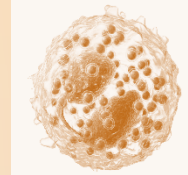
# ЭОЗИНОФИЛИЯ ПЕРВИЧНАЯ



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

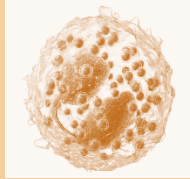
**Миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов PDGFRA, PDGFRB или FGFR1 либо/с PCM1-JAK2**

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)

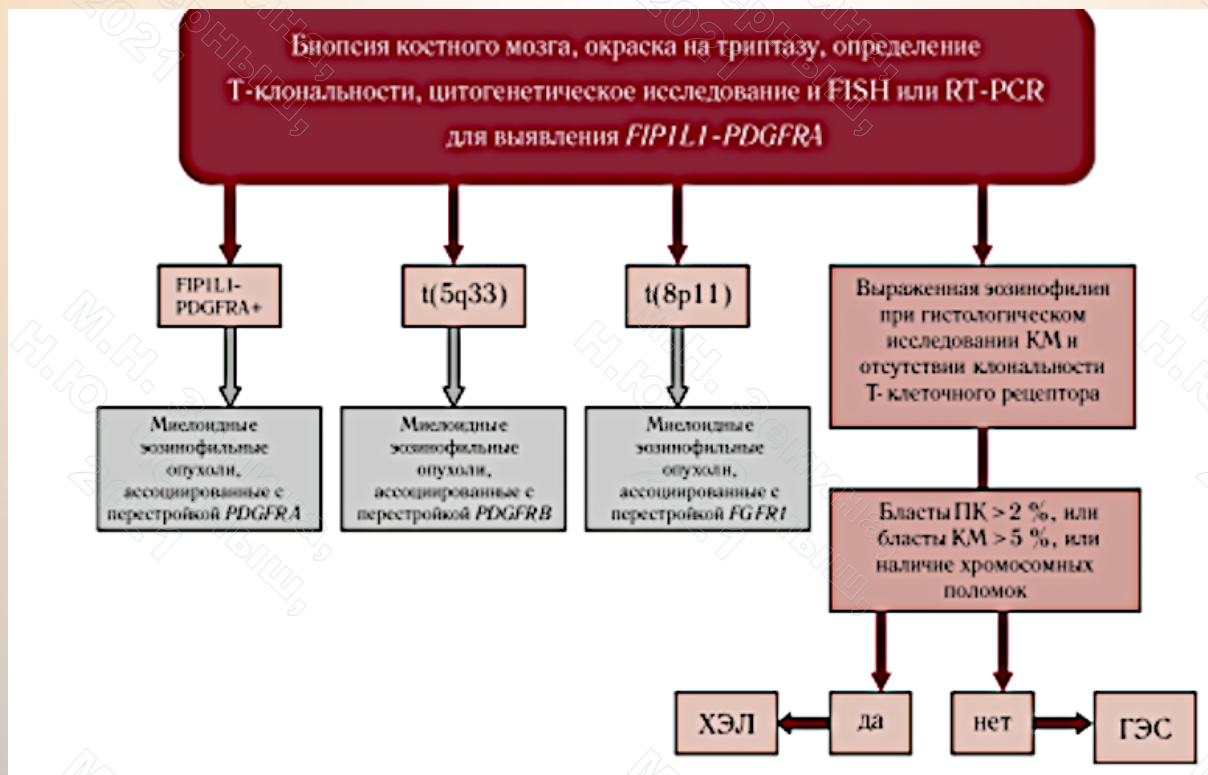
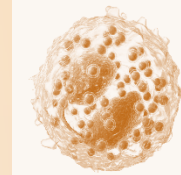
Другие миелопролиферативные новообразования с трансформацией

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»	-	-
Мегакарициты	-	-

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
Промиелоциты	1,0-4,1	5,2
Миелоциты	7,0-12,2	15,6
Метамиелоциты	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 <sup>a</sup>  
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 эритр. 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

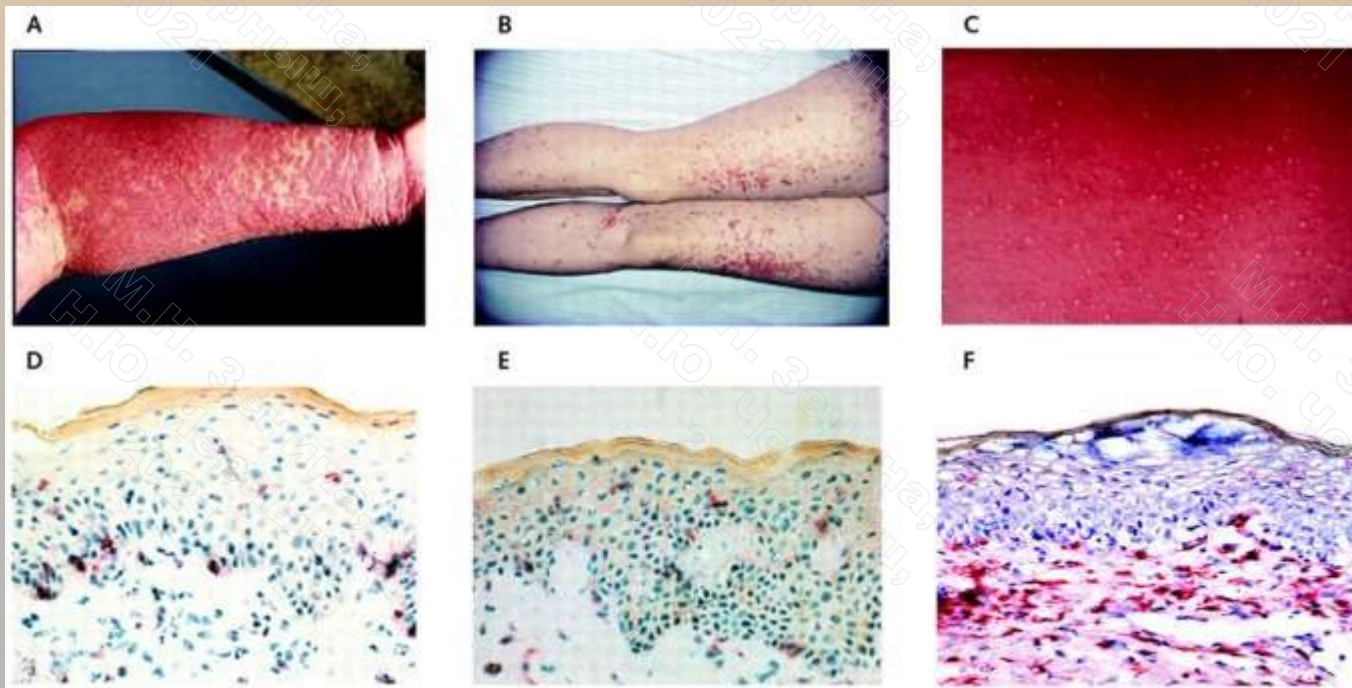
Клиника варьирует: от бессимптомного течения до тяжелых, опасных для жизни, проявлений.

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

<sup>a</sup> Hospital for Tropical Diseases, Copper Street, London WC1E 6JB, UK  
<sup>b</sup> Section of Infection, Inflammation and Immunity, University of Sheffield, School of Medicine and Biomedical Sciences, Royal Hallamshire Hospital, Glossop Road, Sheffield S10 2JF, UK  
<sup>c</sup> Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place, Liverpool L3 5QA, UK  
<sup>d</sup> University College London Hospitals NHS Trust, 235 Euston Road, London NW1 2BU, UK  
<sup>e</sup> 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)

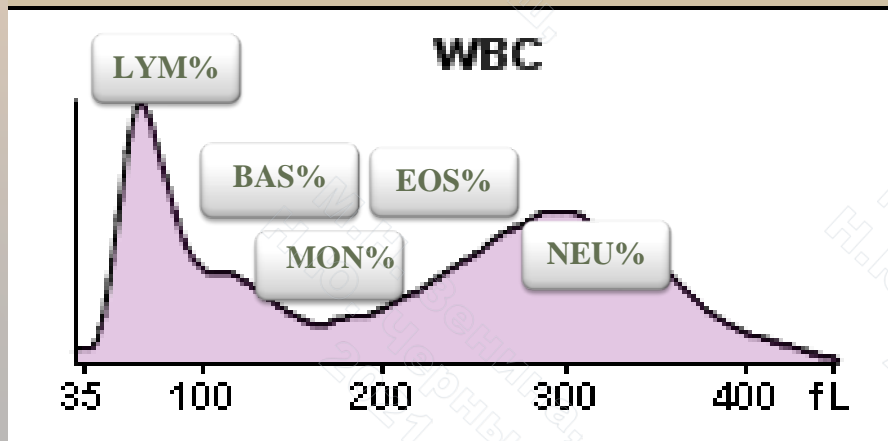
Тромбоциты (4 параметра)

Лейкоциты (13 параметров)

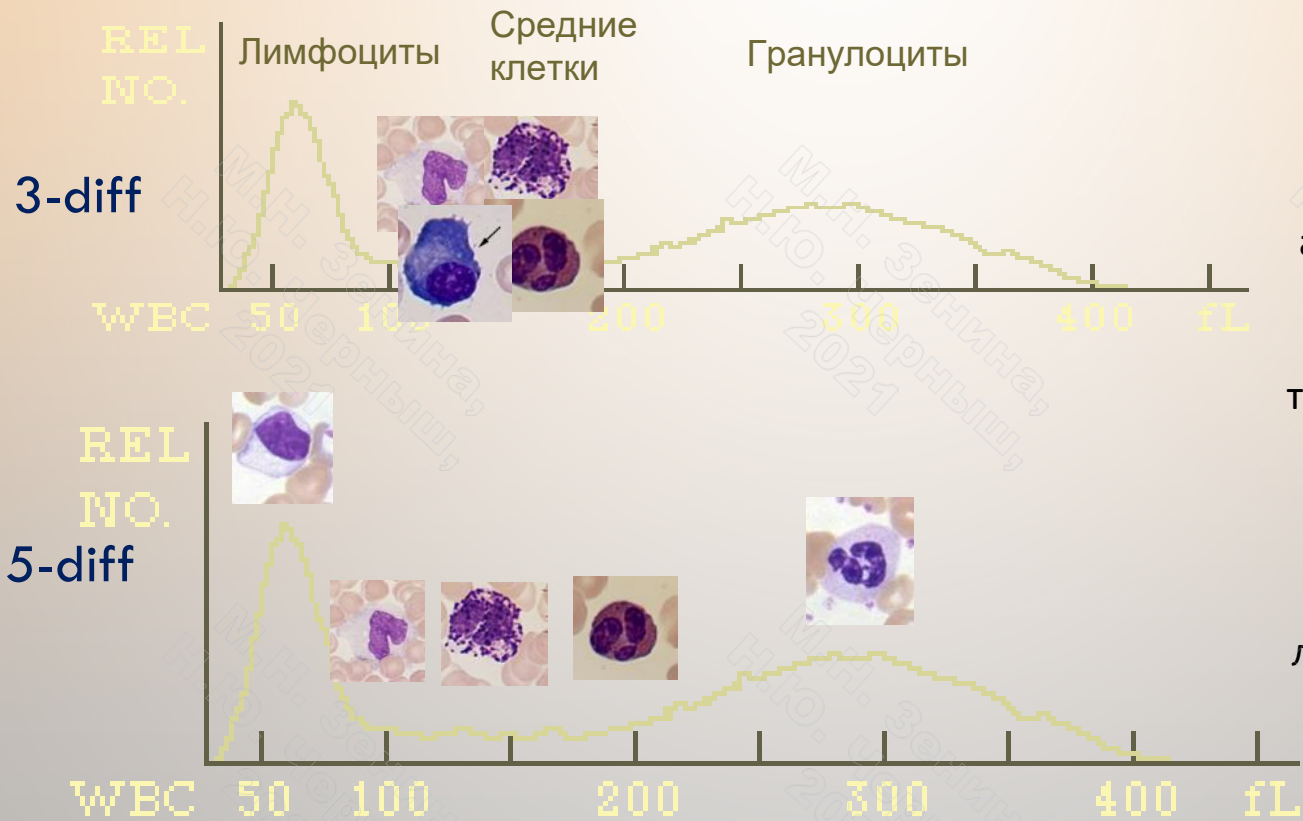
В лейкоцитарной формуле выделяет только пять типов клеток: лимфоциты, моноциты, эозинофилы, базофилы, нейтрофилы.

*Ограничения:*

Не оценивает незрелые клеточные формы — бласты, промиелоциты, миелоциты



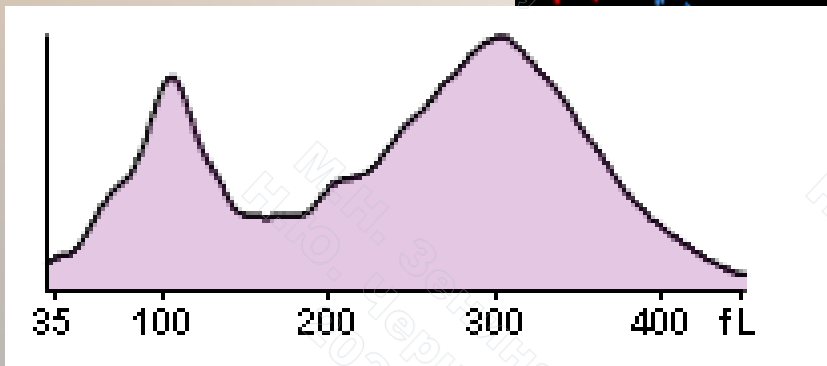
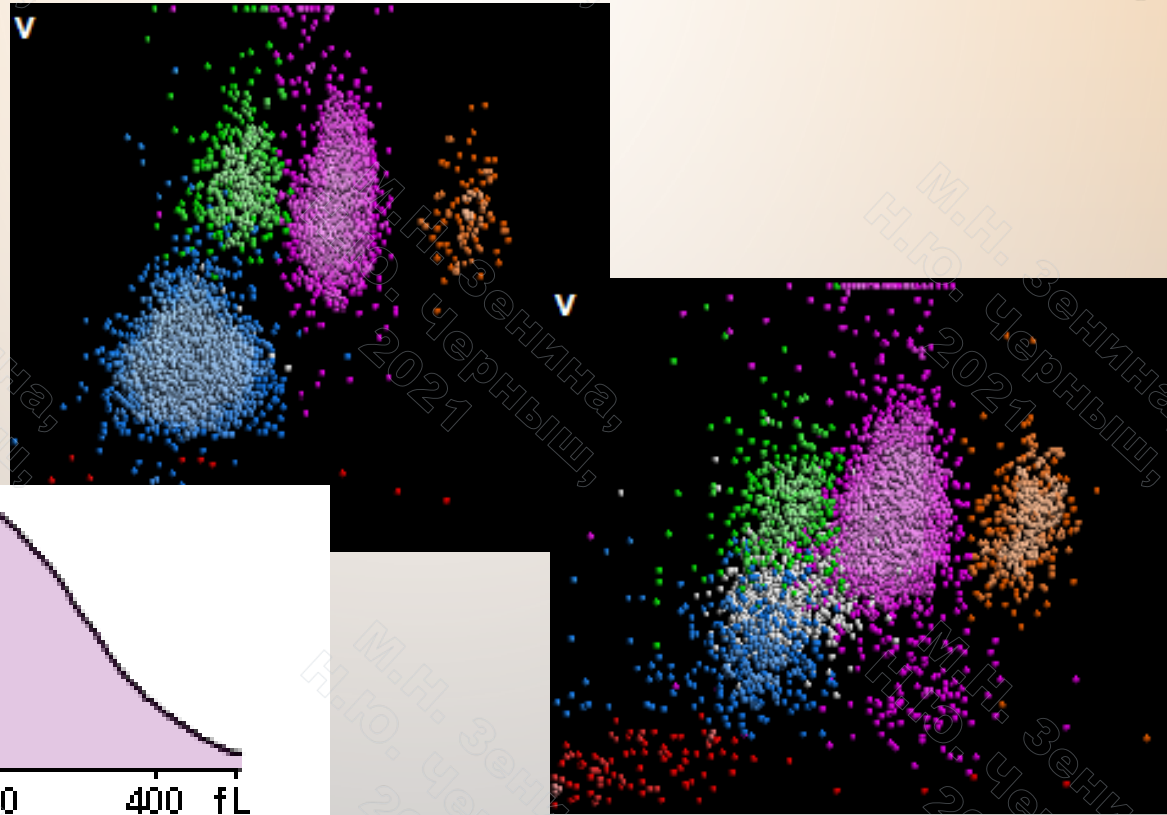
# ГИСТОГРАММА ЛЕЙКОЦИТОВ



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 $\alpha$
- Уровень триптазы сыворотки (мастоцитоз)

# ОЦЕНКА ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ

- $P_{aO_2}$  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

