Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н, Кадричева Т.Г.

Реферат

На тему: «Гиперэозинофильный синдром»

Выполнила: врач-ординатор Макарова И.А.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 3](#_Toc127765232)

[Введение 4](#_Toc127765233)

[Классификация ГЭС 6](#_Toc127765234)

[Категории ГЭС 6](#_Toc127765235)

[Варианты ГЭС 7](#_Toc127765236)

[Эпидемиология 7](#_Toc127765237)

[Патогенез 8](#_Toc127765238)

[Клиника 9](#_Toc127765239)

[Диагностика 13](#_Toc127765240)

[Гематологическая оценка 13](#_Toc127765241)

[Диагностика подтипов ГЭС 14](#_Toc127765242)

[Дифференциальная диагностика 16](#_Toc127765243)

[Лечение 18](#_Toc127765244)

[Прогноз 20](#_Toc127765245)

[Выводы 21](#_Toc127765246)

[Литература 22](#_Toc127765247)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКЭ абсолютное количество эозинофилов

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

ВЭБ вирус Эпштейна-Барр

ГКС глюкокортикостероиды

ГЭ Гиперэозинофилия

ГЭС Гиперэозинофильный синдром

ГЭ нз Гиперэозинофилия неустановленной значимости

И-ГЭС Идиопатический гиперэозинофильный синдром

ЛЖ Левый желудочек

ОЛЛ Острым лимфобластный лейкоз

МДС – миелодиспластический синдром

И-ГЭС Идиопатический гиперэозинофильный синдром

М-ГЭС Миелопролиферативный гиперэозинофильный синдром

Л-ГЭК Лимфоцитарный гиперэозинофильный синдром

ХЭЛн – хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный

ЭГПА Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Эхо-КГ Эхокардиография

ХМЛ Хронический миелоидный лейкоз

ХММЛ Хронический миеломоноцитарный лейкоз

IgE Иммуноглобулина Е

# Введение

Гиперэозинофильные синдромы (ГЭС) представляют собой группу заболеваний, характеризующихся устойчивой гиперпродукцией эозинофилов, при которых эозинофильная инфильтрация и высвобождение медиатора вызывают поражение многих органов. Хотя группа этих заболеваний долгое время считались идиопатической (например, как при «идиопатическом гиперэозинофильном синдроме», ИГЭС), этиология некоторых форм ГЭС была описана. ГЭС редко встречается как у детей, так и у взрослых, но может быть недооценен или не диагностирован из-за заметной вариабельности клинических проявлений при поступлении. Из-за редкости этого состояния у детей рекомендации по ведению, лечению и прогнозу ГЭС ограничены.

Степень эозинофилии можно разделить на легкую (абсолютное количество эозинофилов (АКЭ) 500–1500 клеток/мкл), умеренную (АКЭ 1500–5000 клеток/мкл) или тяжелую (АКЭ >5000 клеток/мкл)[2].

Группа экспертов достигла консенсуса в отношении терминологии, относящейся к гиперэозинофильным состояниям, и опубликовала рекомендации в 2012 году [1]: гиперэозинофилия (ГЭ) определяется как АКЭ >1,5 x 10 9/л (или >1500 клеток/мкл) в периферической крови при двух исследованиях, с интервалом не менее одного месяца, **и/или** подтверждение тканевой ГЭ.

**Тканевая ГЭ** подтверждается, при условии:

1. Эозинофилы составляют более 20% всех ядерных клеток в костном мозге
2. Имеется обширная инфильтрация тканей эозинофилами
3. Присутствует выраженное отложение белков эозинофильных гранул (с обширной тканевой инфильтрацией или без нее).

Существует также новое моноклональное антитело, распознающее пероксидазу эозинофилов, которое может обнаруживать как тканевые эозинофилы, так и дегрануляцию эозинофилов [3].

При исследовании крови от временного интервала в один месяц можно отказаться в случаях с быстро развивающимся поражением или дисфункцией органов, связанными с эозинофилами.

Гиперэозинофильный синдром - это ГЭ с признаками поражения органов-мишеней, связанными с эозинофилией, и отсутствием других причин поражения органов-мишеней. Таким образом, термин «ГЭС» можно использовать для обозначения любого состояния, характеризующегося эозинофильными инфильтратами и связанными с ними осложнениями, **включая ситуации, когда установлена ​​причина ГЭ**(например, рестриктивное заболевание сердца, возникающее на фоне паразитарных инфекций [эндокардит Леффлера]).

Напротив, термин «ГЭС» **не** следует использовать, когда клинические проявления и лежащие в их основе повреждения органов, обнаруженные у пациента с гиперэозинофилией, могут быть объяснены механизмом, **отличным от**ГЭ.

# Классификация ГЭС

## Категории ГЭС

**1. Первичный (или неопластический) ГЭС**. При первичном ГЭC эозинофильная экспансия происходит на фоне клонального новообразования стволовых клеток, миелоидного или эозинофильного новообразования (миелоидные/лимфоидные новообразования, связанные с эозинофилией и перестройками PDGFR-α , PDGFR-β или FGFR1 или с PCM1-JAK2; хронический эозинофильный лейкоз, неуточненный; острый миелоидный лейкоз; МДС; cистемный мастоцитоз и др.).

**2. Вторичный (или реактивный) ГЭС.**  При вторичном ГЭС эозинофильная экспансия обусловлена массивной выработкой эозинофилопоэтических цитокинов другими типами клеток и является поликлональной. Это типичная ситуация, возникающая при паразитарных инфекциях, некоторых солидных опухолях и Т-клеточной лимфоме, когда выраженная вторичная ГЭ может быть причиной повреждения и дисфункции органов. Лимфоцитарный вариант ГЭС (Л-ГЭС) является подвариантом в этой категории.

3. **Идиопатический ГЭС**. При ИГЭС основная причина ГЭ остается неизвестной, несмотря на тщательное этиологическое исследование. Сопутствующее повреждение органов обычно требует терапевтического вмешательства.

Помимо ГЭС, несколько других клинических ситуаций, связанных с ГЭ, можно определить следующим образом:

1. **Специфические синдромы, связанные с ГЭ**, при которых относительный вклад эозинофилов в клиническую картину и осложнения заболевания полностью не выяснен, такие как эозинофильный гранулематоз и полиангиит (ЭГПА) и некоторые иммунодефициты.
2. **«Гипереозинофилия неустановленной значимости»,** которая описывает пациентов с персистирующей необъяснимой ГЭ, но без явных осложнений, связанных с тканевой эозинофилией.

## Варианты ГЭС

ГЭC подразделяется на несколько клинически значимых вариантов:

1. Миелопролиферативные варианты ГЭC (М-ГЭC).

2. Т-лимфоцитарные варианты ГЭC (Л-ГЭС).

3. Семейный ГЭС.

4. Идиопатический ГЭС (И-ГЭС).

5. Ограниченные одним органом гиперэозинофильные состояния. Этот термин применяется к заболеваниям с эозинофилией крови ≥1500/мкл при поражении только одного органа.

6. Специфические/определенные синдромы, связанные с ГЭ. Этот термин применяется к заболеваниям с эозинофилией крови ≥1500/мкл в сочетании с точным диагнозом, при этом роль эозинофилов в осложнениях заболевания и клинических проявлениях остается неубедительной.

# Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность ГЭС у детей и взрослых четко не определены, что может быть связано с изменчивостью клинических проявлений, занижением данных и/или несоответствиями в диагностическом кодировании. В одном исследовании, по выявлению пациентов с ГЭС, предполагаемая распространенность составила от 0,36 до 6,3 на 100 000.

Большинству пациентов на момент постановки диагноза от 20 до 50 лет, хотя ГЭС может развиваться и у детей. Одно исследование показало, что частота клинических вариантов ГЭС (включая миелопролиферативные варианты) была одинаковой у детей и взрослых, хотя иммунодефицит, проявляющийся ГЭ, чаще встречался у детей; у детей также чаще возникали жалобы на желудочно-кишечный тракт, и у них было более высокое пиковое количество эозинофилов, чем у взрослых.

# Патогенез

Как и другие циркулирующие в крови и тканях лейкоциты, эозинофилы дифференцируются из клеток-предшественниц CD34 + в костном мозге под влиянием множества клонально-специфических и общих транскрипционных факторов и цитокинов.

Известно, что эозинофилы участвуют в иммунном ответе организма на инфекцию, ремоделировании тканей и поддержании функций других иммунных клеток, но полное представление о их функции до конца не изучены.

Эозинофилы имеют высокие показатели спонтанного апоптоза и несколько медиаторов, включая IL-5, IL-3 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), могут способствовать выживанию эозинофилов и стимуляции выработки, и дифференцировки новых клеток из костного мозга. Биопрепараты, нацеленные на ИЛ-5, эффективны в снижении уровня эозинофилов в периферической крови, но менее эффективны в устранении тканевой эозинофилии. Частично это может быть связано со сниженной поверхностной экспрессией рецептора IL-5 на тканевых эозинофилах, а также высвобождение других цитокинов, таких как ГМ-КСФ,, что может продлить срок жизни эозинофилов.

Активированные эозинофилы могут повреждать ткани по ряду механизмов, включая следующие:

* Высвобождение продуктов токсичных гранул (например, основного белка, эозинофильного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы или эозинофильного катионного белка), которые могут повреждать эпителиальные клетки и нервы.
* Производство липидных медиаторов, таких как сульфидопептидные лейкотриены и фактор активации тромбоцитов, которые опосредуют сокращение гладкой мускулатуры и стимулируют выработку воспалительных клеток.
* Высвобождение цитокинов, таких как GM-CSF, трансформирующих факторов роста (TGF)-альфа и -бета и интерлейкинов, которые могут участвовать в ремоделировании тканей и фиброзе.

Повышенный уровень белков из эозинофильных гранул в крови может быть обнаружен при отсутствии периферической эозинофилии у некоторых пациентов, являясь дополнительным маркером активации эозинофилов и поражение ими тканей.

# Клиника

Общие органы-мишени эозинофилов при заболеваниях включают кожу, дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Однако также может произойти повреждение сердечной и нервной системы, которое может быть потенциально опасным для жизни.

По данным последнего исследования по анализу опубликованных статей на PubMed рядом авторов были выяснены основные клинические проявления различных типов ГЭС [6]. Из 188 включенных статей 171 содержала данные о 347 случаях данного заболевания.

Пациенты с И-ГЭС часто имели нарушения функции левого желудочка/шум/тромбы (22,4%) и респираторные симптомы, такие как одышка (21,1%), кашель (14,5%) или легочные аномалии (10,5%). Нарушение функции/шум/тромбы в ЛЖ также были зарегистрированы у 14,9% пациентов с М-ГЭС, 12,9% пациентов с Л-ГЭС и 16,7% пациентов с ХЭЛ-н. Все кардиальные симптомы, включая аномалии ЛЖ/шум/тромбы, сердечную недостаточность и митральную недостаточность/регургитацию/стеноз, чаще регистрировались у пациентов с И-ГЭС, чем у пациентов с другими вариантами ГЭС. Спленомегалия была наиболее частым симптомом у пациентов с M-ГЭС (39,7%) и у пациентов с ХЭЛ-н (66,7%). Анемия и тромбоцитопения чаще встречались у пациентов с М-ГЭС (8,3% и 5,0% соответственно) и у ХЭЛ-н (16,7% и 8,3% соответственно), чем среди пациентов с И-ГЭС (4,6% и 2,0% соответственно) или Л-ГЭС (1,6% и 0% соответственно). Треть (33,3%) пациентов с ХЭЛ-н сообщили об утомляемости, а четверть (25,0%) - о лимфаденопатии. У пациентов с Л-ГЭС часто проявлялись кожные симптомы, такие как кожные поражения/сыпь (25,8%) и зуд (25,8%). Боль в суставах (8,1%) и артрит (6,5%) в основном отмечались у пациентов с Л-ГЭС, при этом менее 1% пациентов в категориях И-ГЭС, М-ГЭС и ХЭЛ-н сообщали об этих симптомах. Вовлечение костного мозга часто отмечалось у пациентов с Л-ГЭС (24,2%).

Остановимся подробнее на некоторых проявлениях ГЭС.

**Проявления со стороны сердца**

Эозинофильный миокардит является основной причиной смертности среди пациентов с гиперэозинофильным синдромом. ГЭС, ассоциированный с рецептором тромбоцитарного фактора роста альфа (PDGFRA), имеет повышенную частоту инвалидизирующих и потенциально летальных исходов при поражений сердца в отсутствии терапии.

Развитие сердечных заболеваний при ГЭС непредсказуемо. У некоторых пациентов с устойчивой эозинофилией может никогда не развиться поражение сердца.

Опосредованное ГЭ поражение сердца включает три стадии, которые могут быть не последовательны:

●Острая некротическая стадия

●Промежуточная фаза, характеризующаяся образованием тромбов вдоль поврежденного эндокарда.

●Фиброзная стадия, характеризующаяся изменением сердечной недостаточностью из-за рестриктивной кардиомиопатии или компрометации/защемления сухожильных хорд, что приводит к митральной и трикуспидальной регургитации.

Острая некротическая стадия характеризуется поражением эндокарда, инфильтрацией миокарда эозинофилами и лимфоцитами, дегрануляцией эозинофилов, некрозом миокарда, образованием стерильных микроабсцессов. Болезнь обычно клинически бессимптомна в этой фазе. При физикальном обследовании иногда отмечаются конъюнктивальные или подногтевые кровоизлияния. При проведении лабораторной диагностики часто отмечается повышение тропонина в сыворотке крови, что является критерием эозинофильно-ассоциированного повреждения миокарда при разных формах ГЭС и эозинофильного гранулематоза с полиангиитом (ЭГПА)

Вторая стадия поражения сердца включает образование тромбов вдоль участков поврежденного эндокарда. Основным осложнением образования внутрисердечных тромбов является отдаленная эмболизация, приводящая к инсультам, ишемии конечностей и другим эмболическим поражениям.

На третьей стадии фиброзно-воспалительное ремоделирование клапанных структур может привести к ущемлению, разрыву сухожильных хорд или сращению клапанов с поверхностью эндокарда. Симптомы и признаки, присутствующие на этой стадии, включают одышку, боль в груди и признаки лево- или правожелудочковой недостаточности.

В эту стадию у пациента могут быть признаки митральной или трикуспидальной регургитации, кардиомегалия, рестриктивная кардиомиопатия или инверсию зубца Т на электрокардиограмме. На эхокардиографии (Эхо-КГ) и МРТ сердца выявляются внутрисердечные тромбы или признаки фиброза, такие как утолщение задней створки митрального клапана или задней стенки.

**Проявления со стороны нервной системы**

ГЭС может осложняться церебральной тромбоэмболией, энцефалопатией, периферической нейропатией, тромбозом продольного или поперечного синуса.

Церебральные тромбоэмболы возникают из внутрисердечных тромбов и приводят к эмболическим инсультам или эпизодам транзиторной ишемии.

Энцефалопатия может проявляться изменениями поведения, спутанностью сознания, атаксией и потерей памяти. У пациентов также могут быть признаки повреждения верхних двигательных нейронов, такие как повышенный мышечный тонус, усиление глубоких сухожильных рефлексов и положительный рефлекс Бабинского.

Периферическая нейропатия составляет примерно половину неврологических проявлений ГЭС. Нейропатия может быть симметричной или асимметричной, вовлекать чувствительные нервы с двигательными нервами или без них и может вызывать множественный мононеврит или радикулопатию с денервационной атрофией мышц.

**Проявления со стороны кожи**

Обычные кожные проявления ГЭС включают экзему (с поражением кистей рук, сгибательных поверхностей), эритродермию, лихенификацию, дермографизм, рецидивирующую крапивницу и ангионевротический отек. Биопсия папулезных или узловых поражений показывает периваскулярную инфильтрацию с эозинофилами и периваскулярные нейтрофильные и мононуклеарные инфильтраты.

Реже у пациентов появляются язвы слизистых оболочек, которые часто трудно поддаются лечению. Частая локализация язв: во рту, носу, глотке, пищеводе и желудке, на половом члене, области анального отверстия. Биопсия этих язв демонстрирует неспецифический смешанный клеточный инфильтрат без эозинофилии, васкулита или микротромбов.

**Легочные проявления**

Вовлечение легких часто встречается при ГЭС и может быть результатом эозинофильной инфильтрации легких с последующим фиброзом, сердечной недостаточностью или легочной эмболией.  Инфильтраты чаще всего представляли собой образования в виде матового стекла.

**Желудочно-кишечные проявления**

Эозинофильный гастрит, энтерит, колит могут развиваться вторично по отношению к ГЭС и вызывать потерю веса, боль в животе, рвоту или тяжелую диарею. Вовлечение печени может принимать форму хронического активного гепатита, очаговых поражений печени, эозинофильного холангита или синдрома Бадда-Киари.

# Диагностика

По определению, у пациентов должна быть гиперэозинофилия периферической крови (>1,5 x 10 9 /л) или тканевая ГЭ. Общее количество лейкоцитов, превышающее 90 x 10 9 /л, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Может присутствовать анемия, особенно у пациентов с миелопролиферативными вариантами, а также тромбоцитопения или тромбоцитоз.

Осложнения эозинофильной инфильтрации могут приводить к повышению уровня ферментов печени, тропонина в сыворотке и, в редких случаях, к повышению уровня азота мочевины и креатинина крови.

Определенные отклонения, наблюдаемые при рутинной диагностики указывают на специфический вариант гиперэозинофильного синдрома, включая повышенный уровень витамина В12 в сыворотке (М-ГЭС) или иммуноглобулина Е (IgE) (Л-ГЭС), хотя данные показатели не являются спецефическими.

## Гематологическая оценка

Пациенты с персистирующей ГЭ необъяснимой природы должны пройти дальнейшее обследование для выявления возможных подтипов ГЭС:

* Молекулярное тестирование на мутацию FIP1L1-PDGFRA
* Фенотипирование Т-лимфоцитов в периферической крови с помощью многопараметрической проточной цитометрии, включая сопутствующее окрашивание и анализы на CD3, CD4 и CD8 (для выявления субпопуляций CD3-CD4+).
* Аспирацию и биопсию костного мозга следует исследовать на клеточность, дисплазию, экспрессию CD34, ретикулиновый фиброз, тучные клетки и кариотип. Если эти исследования не позволяют установить диагноз, следует провести молекулярные исследования, включая определение генов FGFR1 и PDGFRB , BCR-ABL1 , JAK2 V617F, KIT D816V и клональные реаранжировки Т-клеточных рецепторов.

В костном мозге у пациентов с ГЭС повышено содержание эозинофилов и предшественников эозинофилов. Пациенты с повышенным содержанием триптазы в сыворотке или атипичными тучными клетками при биопсии костного мозга также должны быть обследованы на KIT D816V, связанный с системным мастоцитозом.

Цитогенетика в норме у большинства пациентов, но кариотипирование играет важную роль в диагностике некоторых вариантов М-ГЭС. Это единственный диагностический метод для выявления случаев транслокаций с участием PDGFRB и FGFR1 . Напротив, кариотипирование не позволяет идентифицировать определенные хромосомные перестройки (например, слияние FIP1L1-PDGFRA , поскольку интерстициальная делеция небольшая, всего 800 т.п.н.) или точечные мутации (например, точечные мутации PDGFRA ).

## Диагностика подтипов ГЭС

**Диагностика миелопролиферативных вариантов**

Хронический эозинофильный лейкоз и М-ГЭС характеризуется повышенным уровнем витамина В12 в сыворотке, хромосомными аномалиями, анемией или тромбоцитопенией, повышением триптазы в сыворотке, гепатомегалией, спленомегалией и циркулирующими предшественниками лейкоцитов.

**Диагностика Л-ГЭС**

Т-лимфоцитарные варианты ГЭС часто включают кожные признаки и симптомы, хотя они также могут проявляться сердечными, легочными или неврологическими явлениями. Для них характерны следующие лабораторные данные:

●**Поверхностные антигены Т-клеток** . Наиболее часто встречающееся - это CD3-CD4+, хотя также сообщалось о CD3+CD4-CD8-, CD4+CD7- и других популяциях Т-клеток. У некоторых пациентов без фенотипических аномалий при проточной цитометрии клональные популяции Т-клеток могут быть идентифицированы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Клональность Т-клеток** . Клональность фенотипически аберрантных Т-клеток была продемонстрирована во многих случаях посредством анализа паттернов реаранжировки генов рецепторов Т-клеток. Необходимо провести исследования рецепторов Т-клеток, хотя демонстрации клональности Т-клеток недостаточно для определения Л-ГЭК.

**Цитогенетические исследования**. Хромосомные кариотипы, как правило, в норме, хотя сообщалось о редких случаях поломки 16q, частичных делеций 6q или 10p и трисомии 7.

**Повышенный IgE в сыворотке и поликлональная гипергаммаглобулинемия** . Аномальные Т-клетки в этом варианте продуцируют Т-хелперные цитокины типа 2 (Th2), что приводит к увеличению синтеза IgE и поликлональной гипергаммаглобулинемии.

**ВЭБ-инфекция** . Развитие Л-ГЭС также может быть вызвано хронической активной инфекцией вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ), при которой эозинофилопоэтические цитокины продуцируются клоном Т-клеток.

**Диагностика ГЭС ограниченного одним органом**.

При данном заболевании гиперэозинофильные состояния определяются при поражение одного органа вместе с эозинофилией >1,5 x 10 9 /л или более низкими уровнями эозинофилии в крови с четким поражением органов.

**Диагностика гиперэозинофилии неустановленной значимости**.

Диагноз гиперэозинофилии неустановленной значимости (ГЭ нз) является диагнозом исключения и, таким образом, включает те же исследования, что и для ГЭС.  ГЭ обычно выявляется при рутинном обследовании в общем анализе крови.

# Дифференциальная диагностика

Различные состояния могут быть связаны с вторичной эозинофилией крови или тканей и клиническими проявлениями гиперэозинофильных синдромов, включая лейкозы и лимфомы, паранеопластические синдромы, системный мастоцитоз, связанный с мутацией KIT, с эозинофилией, реакции гиперчувствительности к лекарственным средствам и гельминтозы. Их важно диагностировать, поскольку лечение должно быть направлено на основную причину, а не на саму эозинофилию.

Связь между ГЭС, острыми лейкозами, хроническими эозинофильными лейкозами и миелодиспластическими синдромами продолжает уточняться. У пациентов с ГЭС могут развиться Т-клеточные лимфомы или острый лимфобластный лейкоз, а у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, особенно с пре-В-клеточным ОЛЛ, клинически может наблюдаться ГЭС.

**Острый эозинофильный лейкоз**

Острый эозинофильный лейкоз можно отличить от других форм ГЭС по заметному увеличению количества **незрелых** эозинофилов в крови или костном мозге, обнаружению более 10% бластных клеток в костном мозге, инфильтрации тканей. включая ЦНС и кости с незрелыми эозинофильными формами и клиническим течением, сходным с другими острыми лейкозами, с выраженной анемией, тромбоцитопенией и восприимчивостью к инфекциям.

**Хронический миелоидный или миеломоноцитарный лейкоз**.

Пациенты с хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) или хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) могут демонстрировать абсолютную эозинофилию. ХМЛ можно идентифицировать путем обнаружения мРНК слияния BCR::ABL , белка BCR::ABL1 или филадельфийской хромосомы. ХММЛ характеризуется моноцитозом периферической крови и характерными признаками при исследовании костного мозга.

**Системный мастоцитоз с эозинофилией**.

Системный мастоцитоз с эозинофилией можно спутать с ГЭС, ассоциированным с Fip1-подобным1-тромбоцитарным рецептором фактора роста альфа ( FIP1L1-PDGFRA ). Однако системный мастоцитоз обычно связан с мутациями D816V в гене KIT. Системный мастоцитоз клинически характеризуется примерно равным распределением как у мужчин так и у женщин, характерной кожной сыпью (пигментной крапивницей) в более латентных формах и выраженными желудочно-кишечными симптомами. Напротив, ГЭС (с мутацией FIP1L1-PDGFRA ) демонстрирует преобладание мужского пола и связан с сердечной недостаточностью и рестриктивным заболеванием легких.

# Лечение

Существуют определенные показания для незамедлительного лечения пациентов с ГЭ:

1. Высокая эозинофилия(например, абсолютное количество эозинофилов >100 x 10 9 /л; >100 000 клеток/мкл).
2. Признаки и симптомы лейкостаза (т.е. легочные или неврологические нарушения при количестве лейкоцитов > 50 x 10 9 /л [> 50 000 клеток/мкл]).
3. Признаки и симптомы потенциально опасных для жизни осложнений ГЭ (например, острая сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения).

Внутривенная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (ГКС) показана в любой из описанных выше ситуаций. Механизм действия ГКС при ГЭС не совсем ясен. Глюкокортикоиды влияют на эозинофилопоэз, но это не объясняет такое явление, что эозинопения может возникнуть уже через четыре часа после введения глюкокортикоидов.

Введение высоких доз глюкокортикоидов внутривенно начинают в диапазоне от 1 мг/кг преднизолона до 1 г метилпреднизолона. Для большинства пациентов достаточно 1 мг/кг преднизолона, но если клинические проявления и связанные с ними осложнения имеют выраженный характер и опасные для жизни, следует проводить пульс-терапию 1 г метилпреднизолона течение одного-двух дней.

В ответ на высокие дозы глюкокортикоидов количество эозинофилов обычно либо резко падает (например, более чем на 50 процентов от исходного значения) в течение 24 часов, либо остается прежним (отсутствие ответа).

Для пациентов с признаками астмы, заболевания носовых пазух, легочными инфильтратами и тяжелыми поражениями органов (сердечными, почечными, неврологическими), которые не реагируют на глюкокортикоиды, рекомендуется лечение циклофосфамидом или ритуксимабом. Помимо этих препаратов в лечение используются:

1. **Иматиниб мезилат**. В дозах 400 мг в день этот препарат может быть эффективен у некоторых пациентов с резистентностью к стероидам.

Пациентам с выявленным MHES с геном FIP1L1 – PDGFR-α следует начинать терапию иматинибом (у детей в дозе 260–340 мг/м 2 /сутки) как можно раньше, поскольку эффективность препарата в этой ситуации очень высока. В настоящее время иматиниб одобрен для взрослых с ГЭК, но не для детей с ГЭК; однако он одобрен для детей с хроническим миелоидным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой.

1. **Винкристин** – циторедуктивное средство  вводили в дозах от 1 до 2 мг/м 2 внутривенно еженедельно или ежемесячно у подгруппы пациентов с ГЭС, нуждающихся в неотложной терапии, то есть у пациентов с чрезвычайно повышенным уровнем лейкоцитов в крови и у пациентов с признаками/симптомами лейкостаза. Введение ГКС продолжают при добавлении винкристина. У пациентов чувствительных к терапии количество эозинофилов начинает снижаться в течение нескольких часов.
2. **Гидроксимочевина**. Пациентам, которые не реагируют на высокие дозы глюкокортикоидов, гидроксимочевину можно назначать перорально в начальной дозе от 500 до 1000 мг/день и быстро увеличивать до 2000 мг/день в зависимости от переносимости, если ответ неоптимальный. Следует отметить, что реакция на этот агент может проявиться через одну-две недели. Высокие дозы гидроксимочевины (от 50 до 100 мг/кг однократно; максимальная доза 6 г) могут быть использованы для быстрого снижения числа эозинофилов у пациентов с эозинофилией >100 x 10 9 /л, которые не реагируют на терапию ГКС.

Меполизумаб в настоящее время является единственным биологическим препаратом, одобренным U.S. Food and Drug Administration для лечения ГЭС у детей (одобрен для ≥ 12 лет, 300 мг подкожно каждые 4 недели). Так же при лечении ГЭС у детей и взрослыхиспользуются препараты «off-label». Примеры этих препаратов включают гидроксимочевину, интерферон-альфа и бенрализумаб. Гидроксимочевина (15 мг/кг/сут) хорошо переносится детьми и обычно используется в качестве терапии второй линии при ГЭС, особенно у детей раннего возраста. Бенрализумаб также продемонстрировал хорошие результаты в достижении стойкого снижения проявлений заболевания (например, AEC и клинических симптомов) у взрослых с PDGFR-α-отрицательным ГЭС.

# Прогноз

Неблагоприятный прогноз при ГЭС чаще для пациентов с АКЭ более 100 000 клеток/мкл, застойной сердечной недостаточностью, миелопролиферативными новообразованиеми и резистентностью к кортикостероидной терапии. Лимфоцитарные варианты ГЭС обычно представляют собой доброкачественные лимфопролиферативные заболевания, хотя примерно в 10% случаев сообщалось о прогрессировании до полной Т-клеточной лимфомы.

Группа пациентов, у которых был выставлен диагноз ГЭС, не известный медицине ранее, имели выживаемость девять месяцев и трехлетнюю выживаемостью всего 12 процентов.  Многие смертельные случаи, которые были вызваны терминальной стадией сердечной недостаточности или другими осложнениями эндомиокардиального повреждения в прошлом, сейчас поддаются улучшенному медикаментозному и хирургическому лечению.

Со временем более ранняя диагностика ГЭС, тщательный клинический и эхокардиографический мониторинг сердечных заболеваний, а также улучшенное медикаментозное и хирургическое лечение сердечных осложнений увеличили продолжительность жизни пациентов с ГЭС.

# **Выводы**

Стойкая гиперозинофилия может быть скрытой причиной значительного и часто необратимого повреждения тканей и, следовательно, во всех случаях наличия в переферической крови гиперэозинофилии, требуется углубленное дообследование на выявление как первичных, так и вторичных причин ГЭ. Выявление и лечение ГЭС представляет собой сложную задачу для врача любой специальности, поскольку требует диагностического исключения сходных эозинофильных состояний.

Хотя гиперэозинофилия часто наблюдается у детей, но гиперэозинофильный синдром редко встречается как у детей, так и у взрослых. Неоднородность клинических проявлений может способствовать недооценке ГЭС, особенно у детей.

Ранняя диагностика заболевания и полноценная терапия улучшает прогноз по продолжительности жизни пациента и снижает риски осложнений ГЭС.

Полная функция и роль эозинофилов для организма точно не ясна и потому всё ещё проводятся различные масштабные исследования по изучению данного вопроса. Так же проводятся исследования по внедрению в лечение гиперэозинофильного синдрома альтернативных препаратов, безопасности и эффективности использования препаратов у детей.

# Литература

1. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2012 Sep;130(3):607-612.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22460074; PMCID: PMC4091810.
2. Bellamy GJ, Hinchliffe RF, Crawshaw KC, Finn A, Bell F. Total and differential leucocyte counts in infants at 2, 5 and 13 months of age. Clin Lab Haematol. 2000 Apr;22(2):81-7. doi: 10.1046/j.1365-2257.2000.00288.x. PMID: 10792397.
3. Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, Mukkada V, Ochkur SI, Janarthanan S, Lewis JC, Pasha S, Lunsford T, Harris L, Sharma VK, McGarry MP, Lee NA, Furuta GT, Lee JJ. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;7(7):749-755.e11. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.022. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19345285; PMCID: PMC2706311.
4. Rosenberg CE, Fulkerson PC, Williams KW. Diagnosis and Management of Pediatric Hypereosinophilic Syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1131-1138. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.007. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35181546.
5. Klion AD, Ackerman SJ, Bochner BS. Contributions of Eosinophils to Human Health and Disease. Annu Rev Pathol. 2020 Jan 24;15:179-209. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756. PMID: 31977298; PMCID: PMC7604902.
6. Requena G, van den Bosch J, Akuthota P, Kovalszki A, Steinfeld J, Kwon N, Van Dyke MK. Clinical Profile and Treatment in Hypereosinophilic Syndrome Variants: A Pragmatic Review. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Aug;10(8):2125-2134. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.034. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35470096.
7. UpToDate; 2023. www.uptodate.com