

С.В. Бондарчук, В.В. Тыренко,  
А.А. Севрук, А.Н. Богданов

## Организация гематологической помощи в Вооруженных силах: фокус на дифференциальную диагностику эозинофилий

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

**Резюме.** Приводятся принципы дифференциальной диагностики и алгоритмы лечения в зависимости от формы эозинофилии, количества эозинофилов и факторов риска осложнений. Установлено, что эозинофилия – это повышение абсолютного количества эозинофилов в крови  $>0,5 \times 10^9/\text{л}$ . Эозинофилией крови сопровождаются многие заболевания. Этот гематологический феномен угрожает развитием у больных гиперэозинофильного синдрома – состояния, характеризующегося поражением органов-мишеней эозинофильными инфильтратами. В связи с этим, необходимо в ранние сроки устранить причину возникновения эозинофилии. Эозинофилии этиопатогенетически делят на 4 типа: вторичную неопухолевую/реактивную, вторичную паранеопластическую, первичную/миелопролиферативную, идиопатическую. В основе вторичной эозинофилии лежит гиперпродукция цитокинов, влияющих на эозинофилопоз, которая возникает при различных заболеваниях (паразитозы, аллергозы, солидные опухоли и т. д.). Для первичной эозинофилии характерно наличие патологического клона миелоидного роста, пролиферация которого приводит к эозинофилии крови. Идиопатической считается эозинофилия с не установленной причиной. Основная проблема возникает на раннем этапе дифференциальной диагностики причин развития этого состояния. На сегодняшний день нет четких диагностических критериев, которые позволили бы на ранних этапах ведения больного предположить возможное направление диагностического поиска в пользу вторичных или же клональных (онкогематологических) эозинофилий. Приводятся основные принципы дифференциальной диагностики эозинофилии, в том числе и на раннем этапе обследования больного. Рассмотрены патогенетические варианты эозинофилий при различных заболеваниях, ятрогенных воздействиях.

**Ключевые слова:** эозинофилия, гиперэозинофильный синдром, дифференциальная диагностика эозинофилий, клональные и реактивные эозинофилии, диагностический алгоритм, миелопролиферативные неоплазии.

Эозинофилия (Э) – это лабораторно-гематологический признак, характеризующийся повышением абсолютного числа эозинофилов крови выше  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $500/\text{мм}^3$ ). Эозинофилией может сопровождаться большое количество заболеваний. Различают мягкую (до  $1500/\text{мм}^3$ ), умеренную ( $1500–5000/\text{мм}^3$ ) и тяжелую (свыше  $5000/\text{мм}^3$ ) Э крови. Гиперэозинофильный синдром (ГЭС) – это патологическое состояние характеризующееся любым повышением абсолютного количества эозинофилов выше нормальных значений с наличием подтвержденной эозинофильной инфильтрации тканей, которое сопровождается или может сопровождаться поражением органов-мишеней [12].

Определение и критерии ГЭС многократно изменялись. Впервые в качестве отдельной нозологической формы этот синдром был описан в 1956 г. Engfeld и Zetterstrom как «диссеминированный эозинофильный коллагеноз» у пациентов с Э неясной этиологии [3]. Ввиду отсутствия доступных на сегодняшний день диагностических возможностей «коллагеноз» объединял большое количество заболеваний, не описываемых ранее, однако был определен прогноз для таких больных: поражение тканей с развитием фиброза. В 1975 г. в результате накопления данных о пациентах с Э неясного генеза

были сформулированы первые критерии ГЭС: 1) Э крови свыше  $1500/\text{мм}^3$  длительностью более 6 месяцев (или смертью в первые 6 месяцев от причины, связанной с Э); 2) поражение органов-мишеней (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, легких, кожи, нервной системы); 3) отсутствие вторичных причин Э (аллергозов, паразитозов, инфекции и др.) [14]. К тому моменту считалось, что ГЭС является отдельным заболеванием с не установленной причиной. С развитием цитогенетических и молекулярно-биологических методов исследования обнаруживались новые повторяющиеся маркеры онкогематологических заболеваний среди пациентов этой когорты. К примеру, миелопролиферативные заболевания с Э и фиксированной хромосомной поломкой в локусе 8p11–12 с облигатным вовлечением гена FGFR1 (рецептор 1-го фактора роста фибробластов), имевшие название «8p11–12 миелопролиферативный синдром или синдром стволовой клетки лимфомы/лейкоза», стали известны с 1992 г. При описании таких случаев в дебюте клинической картины синдрома 8p11–12 часто проявлялась Э и лимфаденопатия, которые протекали довольно агрессивно. В 2003 г. произошло событие, изменившее взгляд на природу ГЭС. У большей части больных ГЭС выявили новый химерный ген, образованный слиянием FIP1L1 (Fip1-подобный-1) с

геном PDGFRA в результате интерстициальной делеции на длинном плече хромосомы 4 протяженностью 800 kb del(4)(q12;q12). Новый ген продуцирует белок с постоянной тирозинкиназной активностью FIP1L1/PDGFR $\alpha$ . В настоящее время известно еще 5 партнерских генов, которые вместе с PDGFRA кодируют тирозинкиназы. Причем данных о экспрессии гена только в клетках эозинофильного ростка до сих пор нет. При возникновении генной мутации химерный ген FIP1L1/PDGFR $\alpha$  обнаруживается и на других миелоидных линиях, но чувствительны именно эозинофилы [3, 34].

Накопленные данные аутопсии и опыт лечения пациентов с ГЭС перевели это состояние в прогностический фактор, которое независимо от этиологии при отсутствии адекватного лечения ведет к фатальному повреждению жизненно важных органов. В 2006 г. понятие ГЭС стало включать в себя гранулематоз Вегенера, болезнь Черджа-Стросса, хроническую эозинофильную пневмонию, эозинофильный гастроэнтерит [22]. В 2008 г. в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения больным миелопролиферативными неоплазиями с ГЭС была отведена отдельная рубрика [11].

Ввиду того, что принятые ранее диагностические критерии ГЭС стали морально устаревшими в 2010 г. они были пересмотрены. Критерий стойкой Э крови свыше 1500/мм<sup>3</sup> был заменен любым повышением абсолютного количества эозинофилов выше нормы, поскольку эозинофильная инфильтрация тканей обнаруживается не только при умеренной и тяжелой Э. Морально устарел критерий длительности Э более 6 месяцев, который был заменен 2-кратным её подтверждением (длительное наблюдение за такими пациентами без лечения снижало их выживаемость, повышало риск органных поражений) [30]. Также подлежало изменению понятие «эозинофильная инфильтрация тканей», если учитывать тот факт, что есть ткани, в которых наличие эозинофилов является повышенным по сравнению с другими (костный мозг, слизистая желудка, кишечника, лимфатические узлы), но процесс повреждения и «коллагеноза» в них не развивается [20, 27]. Достоверным фактом развития повреждения является обнаружение в тканях биохимических маркеров активации эозинофилов, таких как большой основной протеин, эозинофильный катионный протеин, эозинофильный нейротоксин, эозинофильная пероксидаза и т. д. [26]. Однако на сегодняшний день их определение в условиях лечебных учреждений затруднительно. В связи с этим ГЭС может быть установлен при отсутствии явных признаков органных поражений как диагноз наблюдения [12].

Клиническая картина ГЭС прямо зависит от поражения органов мишеней и заболевания, на фоне которого он возник. В целях установления частоты вовлечения внутренних органов и тканей у пациентов с ГЭС P.F. Weller et al. [36] провели мета-анализ 3 крупных исследований в медицинских центрах Соеди-

ненных Штатов Америки (США), Франции и Англии с вовлечением 105 больных с Э ( $\geq 1500/\text{мм}^3$ ). Было установлено, что частота поражения органов составляет: сердца – 58%, кожи – 56%, нервной системы – 54%, легких – 49%, селезенки – 43%, печени – 30%, глаз – 23%, желудочно-кишечного тракта – 23%. Смертность пациентов в первые 3 года с момента обнаружения ГЭС составляет 88% [3].

На сегодняшний день Э этиопатогенетически делят на 4 типа: идиопатическую, первичную/миелопролиферативную (эозинофильный росток является частью патологического клона/клональная пролиферация), вторичную паранеопластическую (наличие неоплазии, вызывающей ГЭ посредством цитокиновой активации) и вторичную неопухолевую/реактивную (глистная инвазия, аллергозы, паразитозы и т.д.) [32]. Основными причинами Э являются:

1. Неопухолевые реактивные состояния (вторичные/реактивные Э): глистная инвазия; чесотка и др. инвазии; аллергические бронхопульмональные аспергиллезы; реакция на препараты (токсические или аллергические); другие аллергические реакции; заболевания, связанные с атопией; длительные реакции трансплантат против хозяина; хронические, вялотекущие воспалительные процессы (в том числе хронические воспалительные заболевания кишечника, дисбиозы); аутоиммунные заболевания; лимфоидный вариант Э.

2. Опухолевые состояния с вторичной/реактивной Э (паранеопластические Э, обусловленные пролиферацией клона эозинофилов преимущественно за счет выделения цитокинов): Ходжкинские лимфомы; острые В- и Т-лейкозы, В- и Т-лимфомы; гистиоцитоз клеток Лангерганса; солидные/злокачественные опухоли.

3. Миелоидные неоплазии и опухоли стволовых клеток (первичные Э, обусловленные клоной пролиферацией): хронический эозинофильный лейкоз; онкогематологические заболевания, связанные с эозинофилией и аномальным геном PDGFRA; онкогематологические заболевания, связанные с эозинофилией и аномальным геном PDGFRB; онкогематологические заболевания, связанные с эозинофилией и аномальным геном FGFR1; хронический миелолейкоз, протекающий с Э; хронический эозинофильный лейкоз неясной этиологии; острый миелоидный лейкоз с эозинофилией; JAK2-миелопролиферативные заболевания, сопровождающиеся Э; агрессивный системный мастоцитоз; миелодиспластические синдромы; миелопролиферативные неоплазии/миелодиспластические перекрестные синдромы, сопровождающиеся Э.

4. Первичная Э неясной этиологии (идиопатический гиперэозинофильный синдром).

Схожесть патогенеза двух крайних механизмов Э, связанных с цитокиновой индукцией эозинофильного роста в костном мозге, позволяет объединить их в группу реактивных Э (РЭ).

Наиболее частыми причинами РЭ являются паразитарные инвазии, аллергические состояния, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли, импланты и трансплантация органов и тканей [33]. В основе патогенеза неклональных эозинофилий лежит гиперпродукция интерлейкина-5 (ИЛ-5) Т-хелперами, а также такими специфическими хемокинами, как эотаксин-3 и CCL-17, влияющими на процессы дифференцировки и активации эозинофилов, а также накопление их в тканях [10, 25, 26, 33]. В зависимости от цитокинового профиля и рецепторного фенотипа различают клетки 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2). Th1-клетки продуцируют ИЛ-2, ИЛ-3,  $\gamma$ -интерферон и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ). Для Th2-лимфоцитов характерна секреция ИЛ-3–5 и ГМ-КСФ [4, 25]. ИЛ-5, наряду с ИЛ-4 и ИЛ-13, продуцируемых Th2 и тучными клетками, индуцирует дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, что позволяет объяснить повышение уровня общего IgE, IgG4 и других антител, в том числе и аутоантител (к примеру антинейтрофильные цитоплазматические антитела, ревматоидный фактор и т. д.) при РЭ [4, 10, 25, 26, 31]. Кроме того, активированные эозинофилы способны к аутокринной стимуляции путем секреции ИЛ-1, ИЛ-5, трансформирующего фактора роста альфа и фактора активации тромбоцитов. ИЛ-5, эотаксин-3, CCL-17 активирует и усиливает выработку эозинофилов опосредованно, через стимуляцию рецепторов адгезии к эндотелиальным клеткам CD11b/CD18, способствует миграции эозинофилов в ткани. В тканях действие ИЛ-2 усиливает выход находящихся в гранулах эозинофилов, катионных белков из гранул у части пациентов с экспрессией CD25 (цепь рецептора ИЛ-2 на поверхности эозинофилов), что повреждающе действует на окружающие клетки. Как правило, успешное лечение основного заболевания приводит к исчезновению Э [10, 25, 31–33].

Известно, что за первое место среди РЭ конкурируют патологии, связанные с нарушением (гиперреактивностью) системы иммунитета (в частности аллергии и атопические состояния) и заболевания, связанные с наличием в организме паразитов и инфекции. В зависимости от эндемичности районов лидерство по частоте встречаемости принимает то первая, то вторая подгруппы. Так, например, в США наиболее частыми причинами РЭ являются аллергозы и атопические состояния, среди которых чаще других встречаются респираторные и кожные заболевания. Почти все паразитарные инвазии тканей могут вызывать Э, но поражение простейшими и неинвазивными многоклеточными, как правило, не сопровождается повышением уровня эозинофилов. Для России регионами, в которых чаще всего регистрируются случаи заболевания, являются Северо-Кавказский, Южный, Центральный, Уральский и Западно-Сибирский регионы. В Ставропольском крае зараженность почвы яйцами собачей аскариды

составляет 67,3–69,4% [7]. Согласно данным серологической диагностики, самая высокая пораженность токсокарами людей отмечена в Колумбии (68,2%), а самая низкая – в Японии (3,6%) [8]. Глистная инвазия является причиной значительной и длительной Э. При инвазии кишечных паразитов Э редко бывает выраженной. Однако увеличение относительного содержания эозинофилов до 10–30% и даже до 69% возможно при стронгилоидозе, токсокарозе [5, 17]. Выраженность эозинофилии и клинические проявления при глистных инвазиях зависят от распределения, миграции, созревания и количества паразитов. Существенное повышение содержания эозинофилов крови чаще наблюдается на ранней стадии заболевания [17, 35, 36]. Важной особенностью является то, что Э и другие клинические симптомы зависят от иммунологического статуса хозяина, в связи с чем отличаются у местных жителей эндемичного очага от ранее неинфицированных лиц. Длительного иммунитета к глистным инвазиям не бывает, возможно повторное инфицирование [21]. Следует помнить, что уровень Э может повыситься после начала лечения, что связано с высвобождением антигенов при гибели гельминтов или личинок.

Долгое время параллелизма между тяжестью аллергических признаков и выраженностью Э не находили. По данным Н. Arnoldsson et al. [9]. Э наблюдается при различных аллергических болезнях, часть из которых представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота Э при аллергических заболеваниях

| Заболевание              | Кол-во пациентов | Выявлено случаев Э | Соотношение, % |
|--------------------------|------------------|--------------------|----------------|
| Бронхиальная астма       | 244              | 147                | 60             |
| Сенная лихорадка:        |                  |                    |                |
| – в сезон цветения       | 43               | 33                 | 77             |
| – вне сезона             | 20               | 0                  | 0              |
| Вазомоторный ринит       | 108              | 40                 | 37             |
| Крапивница и отек Квинке | 72               | 10                 | 14             |
| Пневмония Леффлера       | 9                | 9                  | 100            |

Аллергический бронхолегочный аспергиллез является одной из частых причин эозинофильной пневмонии у больных бронхиальной астмой. Для уточнения диагноза необходима постановка кожной пробы с *Aspergillus fumigatus*. Количество эозинофилов в крови обычно выше  $1000/\text{мм}^3$ ; одновременно с появлением преходящих инфильтратов, выявляемых при рентгенографии легких, Э становится больше  $2000/\text{мм}^3$ . Уровень общего IgE и специфических IgE к *A. fumigatus* бывает очень высоким. Также для аспергиллеза характерны своеобразные бронхоэктазы центрального типа. Лечение проводят глюкокортикоидами и другими противоастматическими препаратами. Успех лечения и благоприятный прогноз оцениваются по непрерывному падению уровня IgE сыворотки крови. Поражения легких другими грибами (*Candida albicans*, *Curvularia lunata*, *Dreschlera hawaiiensis*)

редко сочетаются с эозинофильными легочными инфильтратами [35, 36].

У некоторых пациентов, страдающих бронхиальной астмой развивается эозинофильный гранулематозный полиангиит (ЭГПА) или синдром Черджа – Стросса. Последний представляет собой аутоиммунный васкулит средних и мелких сосудов, который в итоге приводит к их повреждению и некрозу [19]. Этот синдром по патогенезу близок к гранулематозу Вегенера и микроscopicкому полиангииту, при которых выявляются антитела к нейтрофилам (АНЦА-антитела). Заболевание было впервые описано в 1951 г. врачами из клиники Mount Sinai (Нью-Йорк, США) – Jacob Churg и Lotte Strauss [13].

Распространенность заболевания составляет – 2,4 (1–3) случая на 100000 населения. Средний возраст заболевания –  $50 \pm 3,0$  лет, с небольшим преобладанием частоты заболеваемости среди мужчин (52–65%). ЭГПА географически распространен повсеместно. Симптоматический комплекс заболевания в классическом варианте включает бронхиальную астму, «летучие» легочные инфильтраты, Э и системный васкулит [18]. В современной литературе имеются данные о частом сочетании ЭГПА и первичного (миелопролиферативного) ГЭС [33].

При лимфоидном варианте ГЭС повышение количества эозинофилов связано с повышенной продукцией Т-хелперами гемопоэтических цитокинов, в частности ИЛ-5. В 1993 г. выявлены цитогенетические поломки в клоне клеток, имеющих фенотип CD3+CD4–CD8– (Th2). Годом позже была обнаружена высокая концентрация ИЛ-5 в тканях у пациентов этой когорты [3]. На сегодняшний день наиболее часто выявляемые с помощью проточной цитометрии аномальные субпопуляции Т-клеток наиболее часто имеют фенотип CD3–CD4+, иногда CD3+CD4–CD8– и CD3+CD4+CD7 [28]. Однако подтверждение наличия повышенной пролиферации клона с абберантным фенотипом недостоверно подтверждает лимфоидный характер Э. Дополнительно необходимо определение IgE, CCL-17 и TARC (тимусом и активацией регулируемый хемокин). По некоторым оценкам частота встречаемости лимфоидного варианта РЭ у больных с ГЭС составляет 10–15%, однако эта оценка занижена ввиду того, что далеко не всем пациентам с ГЭС проводится иммунофенотипирование крови [24]. Также существуют данные сочетания у больных инфицированных вирусом Эпштейн – Барра эозинофилии с абберантным фенотипом Т-хелперного клона клеток [23].

Э наблюдается примерно у 1% онкологических больных и чаще протекает бессимптомно. Опухолевый процесс представляет собой параллельное существование двух систем выделения цитокинов: иммунокомпетентных и опухолевых клеток. Известно, что изменения в системе иммунорегуляторных медиаторов при злокачественном росте могут иметь количественный и качественный характер и проявляться дисбалансом продукции Th-1 и Th-2 интерлейкинов, влияющих на

эозинофилопоз. Э встречается у 10% больных лимфомами и лимфогранулематозом, у 3% больных раком легкого и у отдельных больных раком шейки матки, раком почки, раком молочной железы, злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта [1].

Опухолевые клетки могут сами продуцировать цитокины в качестве аутокринных и паракринных ростовых факторов, воздействующих на процесс деления и дифференцировки лимфоидного ростка: ИЛ-6 – при миеломе, волосатоклеточном лейкозе, саркоме Капоши, карциноме почки; фактор некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) – при лейкозах, нейробластоме; ИЛ-10, ИЛ-2, ФНО- $\alpha$  – при лимфоме [1, 2]. Э ассоциированная с лимфопротлиферативными заболеваниями, связана с продукцией эозинофилстимулирующих цитокинов, таких как ИЛ-5, ИЛ-3, ГМ-КСФ [1].

Большое количество препаратов может привести к развитию умеренной Э (табл. 2) [12]. Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: интерстициальным нефритом, лихорадкой, кожной сыпью, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, артритом, синдромом Стивенса – Джонсона [16].

ГЭ может быть одним из проявлений более генерализованной реакции организма на препарат, называемой синдромом лекарственно-индуцированной

Таблица 2  
Перечень препаратов, прием которых может сопровождаться Э [12]

| Фармакологическая группа                     | Наименование препарата                                                                                            |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антибиотики                                  | Пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины, эритромицин, ванкомицин                                                 |
| Антимикробные химиопрепараты                 | Нитрофураны, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфасалазин                                                        |
| Противотуберкулезные                         | Парааминосалициловая кислота, изониазид, рифампицин, стрептомицин, капреомицин                                    |
| Противогрибковые                             | Амфотерицин В, флуцитозин, калия йодид                                                                            |
| Нестероидные противовоспалительные препараты | Диклофенак, индометацин, сулиндак, ибупрофен, напроксен, фенилбутазон                                             |
| Антипротозойные                              | Пириметамин, пентамидин                                                                                           |
| Противосудорожные                            | Барбитураты, карбамазепин, фенитоин                                                                               |
| Антидепрессанты                              | Имипрамин, амитриптилин, дезипрамин, метилфенидат                                                                 |
| Нейролептики                                 | Хлорпромазин                                                                                                      |
| Противоопухолевые                            | Метотрексат, азатиоприн, прокарбазин, тамоксифен, бусульфат, блеомицин                                            |
| Сахаропонижающие                             | Хлорпропамид, толазамид                                                                                           |
| Препараты других групп                       | Клофибрат, кокаин, аллопуринол, пропранолол, кромогликат натрия (ингаляции), дапсон, морфин, кодеин, фенолфталейн |

гиперчувствительности, или DRESS-синдромом (drug rash, eosinophilia, and systemic symptoms). Клинически заболевание дебютирует лихорадкой, изменениями в крови (в виде Э) и лимфаденопатией возникающей через 4–12 недель от начала приема лекарственного препарата, сопровождается инфильтрацией органов-мишеней в виде пневмонита, кардита и гепатита. Смертность от DRESS составляет 10–20% от имеющих наблюдений. Как правило, после отмены препарата в течение недели показатели крови приходят в норму [12, 16].

Существуют и другие – более редкие причины РЭ. К ним относятся: болезнь Кимуры, синдром Веллса, испанский токсический синдром, эозинофильная миалгия, вызванная триптофаном, синдром приобретенного иммунодефицита, реакция «трансплантат против хозяина», хронический гемодиализ [3, 32].

После исключения возможных реактивных причин Э приступают к поиску признаков клональной пролиферации эозинофильного роста. В основе первичной клональной эозинофилии (КЭ) лежит пролиферация клона эозинофилов за счет мутации генов (PDGFRA, PDGFRB FGFR1, JAK2 V617F, MPL, BCR/ABL) и различных хромосомных поломок в миелоидном ростке [3, 12, 16, 32]. Синтез тирозинкиназ, которые экспрессируются возникшими в результате мутаций химерными генами, влияющими на эозинофилопоэз, является ключевым звеном в патогенезе КЭ. Эозинофилы мигрируют в ткани, где взаимодействуют с тучными клетками, посредством цитокинов вызывают их пролиферацию и активацию. В результате цитокиновой активации тучными клетками секретируются провоспалительные биологически активные вещества: гистамин, простагландин E2 и, в частности, триптаза, ключевой фибропролиферативный фермент [12, 32].

Клональный характер Э как возможная причина развития ГЭС был обнаружен сравнительно недавно. Согласно данным наблюдений зарубежных авторов, с 2001 по 2005 гг. частота встречаемости ГЭС в результате КЭ составляет 0,036 на 100000 человек, с преобладанием у мужчин (1,47) и пиком заболеваемости в 65–74 года [15]. На сегодняшний день, с учетом классификации миелоидных новообразований ВОЗ, принятой в 2008 г., различают следующие миелопролиферативные неоплазии и опухоли стволовых клеток, сочетающиеся с ГЭС: хронический эозинофильный лейкоз; миелоидные и лимфоидные неоплазии, ассоциированные с Э и реанжировкой генов PDGFRA, PDGFRB и FGFR1; хронический миелолейкоз, протекающий с Э; хронический эозинофильный лейкоз с неясной этиологией (CEL-NOS); острый миелоидный лейкоз с эозинофилией; системный мастоцитоз; JAK2 V617F+ миелопролиферативные заболевания, сопровождающиеся Э; миелодиспластические синдромы; миелопролиферативные неоплазии/миелодиспластические синдромы, сопровождающиеся Э [11, 32]. Цитогенетическая, иммунофенотипическая и молекулярно-генетическая диагностика должна производиться после морфологического исследова-

ния периферической крови и костного мозга, оценки концентрации триптазы и витамина B<sub>12</sub> в плазме крови. Аномальная картина миелопоэза в костном мозге, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, эозинофильное повреждение органов являются характерными признаками миелопролиферативного характера ГЭС [30]. Результаты ретроспективного исследования, проведенного на кафедре факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, показали, что у больных с КЭ достоверно наблюдается повышение абсолютного количества базофилов в периферической крови выше нормальных значений, что может быть критерием дифференциальной диагностики в пользу миелопролиферативной Э [6]. Диагноз конкретного гемобластоза, сочетающегося с КЭ, устанавливается на основании критериев миелопролиферативных неоплазий Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2008 г. [11]. Следует учитывать критерии CEL-NOS и идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ИГЭС), таблица 3.

Дифференциальная диагностика Э и ГЭС в целях экономии времени должна осуществляться с более детальным изучением жалоб, анамнеза больного, объективного статуса и клинического анализа крови, до этапа проведения цитоморфологического исследования костного мозга. Выявление Э у лиц до 65 лет с сопутствующими заболеваниями при отсутствии других выраженных гематологических изменений должны в первую очередь навести на мысль о реактивном ее

Таблица 3  
Критерии CEL-NOS и ИГЭС [12, 32, 33]

| Критерий                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CEL-NOS                                                                                                                                                      | ИГЭС                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 1. Персистирующая эозинофилия периферической крови 1500/мм <sup>3</sup> и более.                                                                             | 1. Исключение причин вторичной эозинофилии, а также других острых и хронических миелоидных опухолей.                                                                                                                                                                                                                        |
| 2. Более 2% бластов в периферической крови и более 5% бластов в костном мозге (при наличии генетических дефектов в бластах их количество значения не имеет). | 2. Отсутствие фенотипических аномалий и клоновой пролиферации Т-лимфоцитов.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. Отсутствует Ph-хромосома, BCR/ABL реанжировка или другие признаки МПН и МПН/МДС синдрома.                                                                 | 3. Исключен CEL и CEL-NOS.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 4. Отсутствуют транслокации t(5;12)(q31-35;p13) и других реанжировок генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1.                                                            | 4. Исключены, согласно критериям ВОЗ, другие МПН, МПН/МДС синдром, ОМЛ.                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5. Бластов периферической крови и костном мозге меньше 20%, отсутствие inv(16)(p13q22), t(16;16)(p13;q22) и других признаков ОМЛ                             | 5. Отсутствуют реанжировки генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1.                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                              | 6. Наличие критериев ГЭС, предложенных Chusid M.J. в 1975 году: 1) Э крови свыше 1500/мм <sup>3</sup> длительно более 6 месяцев; 2) поражение органов-мишеней (сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, легких, кожи, нервной системы). При отсутствии поражений органов-мишеней устанавливается диагноз идиопатическая Э |

характере. Наличие умеренной и выраженной Э в клиническом анализе крови в сочетании с цитопенией, признаками дисплазии кроветворения, бастоцитоза, базофилии характерны для КЭ [6, 12].

В ситуациях, когда исключены все возможные РЭ или когда имеется картина, не характерная для РЭ, цитоморфологическое исследование костного мозга (миелограмма и/или трепанобиопсия) является информативной диагностической манипуляцией. Обнаружение признаков «раздражения» эозинофильного ростка костного мозга (к примеру: гиперплазия эозинофильного ростка за счет эозинофильных миелоцитов, метамиелоцитов и преимущественно за счет числа зрелых сегментоядерных эозинофилов) свидетельствует о вторичной Э. После исключения всех возможных причин РЭ и КЭ стойкое повышение абсолютного количества эозинофилов в сочетании с поражением органов-мишеней обозначается как ИГЭС.

Таким образом, рассмотренный алгоритм дифференциальной диагностики позволит уменьшить количество необоснованных диагностических назначений и будет способствовать оптимизации ведения эозинофилий.

## Литература

- Абакушина, Е.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адаптивной иммунотерапии / Е.В. Абакушина [и др.] // Сиб. онкол. журн. – 2015. – № 1. – С. 45–50.
- Бережная, Н.М. Иммунология злокачественного роста: проект «Наукова книга» / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун. – Киев: Наук. думка – 2005. – 792 с.
- Гематология: Руководство для врачей / под ред. Н.Н. Мамаева. 2-е изд., доп. и испр. – СПб.: СпецЛит, – 2011. – 615 с.
- Клиническая гематология: руководство для врачей / под ред. А.Н. Богданова и В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, – 2008. – 488 с.
- Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина – СПб.: Фолиант. – 2000. – 768 с.
- Севрук, А.А. Дифференциальная диагностика эозинофилий / А.А. Севрук [и др.] // Гены и клетки. – 2014. – № 2 – С. 26–29.
- Эльканова, А.Б. Особенности изменения морфофункционального состояния эозинофилов при эозинофилиях различного генеза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Б. Эльканова. – Астр.: ГМА. – 2014. – 22 с.
- Эльканова, Л.Б. Особенности морфофункционального состояния эозинофилов при эозинофилиях различного генеза / М.И. Неткачева, Л.Б. Эльканова // Сб. тр. 1-й междунар. науч.-практ. конф. «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в медицине и физиологии». – СПб.: 2010. – С. 382–385.
- Arnoldsson, H. Some aspects on the problem of eosinophilia; errors of method, diurnal rhythm and eosinophilia in allergy / H. Arnoldsson [et al.] // Acta Allergol. – 1958. – Vol. 12 (2–3). – P. 96–112.
- Amy, D. Eosinophil Pathology / D. Amy [et al.] // Expert Rev. Hematol. – 2012. – Vol. 5 (2). – P. 157–176.
- Bain, B.J. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours. Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified / B.J. Bain [et al.] // Path. & Gen. Tum. of Haem. and Lymph. Tissues. – 2008. – Vol. 2. – P. 51–53.
- Casey, C. Hypereosinophilic Syndrome / C. Casey [et al.] // J. Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2016. – Vol. 15 – P. 8506–8507
- Churg, J. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa / J. Churg [et al.] // Am. J. Pathol. – 1951. – Vol. 27. – P. 277–301.
- Chusid, M.J. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature / M.J. Chusid [et al.] // Med. (Baltimore) – 1975. – Vol. 54 (1). – P. 1–27.
- Crane, M.M. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence / M.M. Crane [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 179–181.
- Criado, P.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses, and the immune system / P.R. Criado [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2012. – Vol. 14. – P. 577–582.
- Gill, G.V. Strongyloides stercoralis in former Far East prisoners of war / G.V. Gill [et al.] // Br. Med. J. – 1979. – Vol. 2. – P. 572–574.
- Greco, A. Churg-Strauss syndrome / A. Greco [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14 (4). – P. 341–348.
- Jennette, J. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides / J. Jennette [et al.] // J. Arthr. Rheum. – 2013. – Vol. 65. – P. 1–11.
- Kato, M. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue / M. Kato [et al.] // Anat. Record. – 1998. – Vol. 252 (3). – P. 418–425.
- Keiser, P.B. Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population / P.B. Keiser [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2004. – Vol. 17 (1). – P. 208–217.
- Klion, A.D. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary reports / A.D. Klion [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Vol. 117. – P. 1292–1302.
- Klion, A.D. Chronic active Epstein-Barr virus infection: A novel cause of lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome / A.D. Klion [et al.] // Blood – 2013. – Vol. 121. – P. 2364–2366.
- Klion, A.D. Hypereosinophilic syndrome: current approach to diagnosis and treatment / A.D. Klion // Annu. Rev. Med. – 2009. – Vol. 60. – P. 293–306.
- Moosig, F. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome / F. Moosig [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 155. – P. 341–343.
- Neves, J.S. Functional extracellular eosinophil granules: novel implications in eosinophil immunobiology / J.S. Neves [et al.] // Curr. Opin. Immunol. – 2009. – Vol. 21 (6). – P. 694–699
- Noguchi, H. Tissue eosinophilia and eosinophil degranulation in syndromes associated with fibrosis / H. Noguchi [et al.] // Am. J. Pathol. – 1992. – Vol. 140 (2). – P. 521–528
- Roufosse, F. (2007) Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes / F. Roufosse [et al.] // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 551–560.
- Roufosse, F. Practical approach to the patient with marked hypereosinophilia / F. Roufosse [et al.] // J. Allergy. Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126 (1). – P. 39–44.
- Simon, H.U. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome / H.U. Simon [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 45–49.
- Spencer, L.A. Human eosinophils constitutively express multiple Th1, Th2 and immunoregulatory cytokines that are secreted rapidly and differentially / L.A. Spencer // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 85 (1). – P. 117–123.
- Valent, P. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes / P. Valent [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 130. – P. 607–612.
- Valent, P. Pathogenesis, classification, and therapy of eosinophilia and eosinophil disorders / P. Valent [et al.] // Blood Rev. – 2009. – Vol. 23 (4). – P. 157–165.
- Wasag, B. The kinase inhibitor TKI258 is active against the novel CUX1-FGFR1 fusion detected in a patient with T-lymphoblastic leukemia/lymphoma and t (7; 8) (q22; p11) / B. Wasag [et al.] // Haem. – 2011. – Vol. 96 (6). – P. 922–926.

35. Wechsler, M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes / M.E. Wechsler [et al.] // Immunol. Allergy Clin. N. Am. – 2007. – Vol. 27 (3). – P. 477–492.
36. Weller, P.F. Eosinophilic Pneumonias / P.F. Weller [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. – 2012. – Vol. 25 (4). – P. 649–660.

---

S.V. Bondarchuk, V.V. Tyrenko, A.A. Sevruck, A.N. Bogdanov

### Organization of hematologic care in armed forces: focus on differential diagnosis of eosinophilia

**Abstract.** The principles of differential diagnosis, treatment algorithms, depending on the shape of eosinophils, eosinophils, and risk factors for complications are presented. Increasing the absolute number of eosinophils in the blood  $>0,5 \times 10^9/L$  is called eosinophilia. Eosinophilia of blood accompanied by many diseases. This phenomenon threatens the development of hematological patients with hypereosinophilic syndrome, a condition characterized by end-organ damage eosinophilic infiltrates. In this regard, it is necessary in the early stages to eliminate the cause of eosinophilia. There are four etiopathogenetics types of eosinophilia: non-neoplastic secondary/reactive, paraneoplastic secondary, primary/myeloproliferative, idiopathic. The basis of secondary eosinophilia is hyper production of cytokines that affect eosinophilopoiesis that occurs in various diseases (parasitic invasion, allergies, solid cancers, etc.). Primary eosinophilia characterized by abnormal myeloid clone, which leads to increase of blood eosinophilia. Idiopathic eosinophilia is considered when another cause not established. The main problem of this condition is early differential diagnostic causes. Today diagnostic criteria, which would allow suggest the possible direction of diagnostic actions in early stages of the patient disease to secondary or clonal (hematologic eosinophils) is absent. In this work we show the basic principles of differential diagnostic of eosinophilia, including early identification of its type. The basic principles of differential diagnosis of eosinophilia, including early examination of the patient are described. We considered pathogenic variants of eosinophils in various diseases, iatrogenic effects.

**Key words:** eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, differential diagnosis of eosinophilia, clonal and reactive eosinophiliae, diagnostic algorithm, myeloproliferative neoplasia.

Контактный телефон: +7-911-955-21-88; e-mail: dokbond@mail.ru