

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме

А.С. Бузук¹, Е.В. Чернова¹, А.В. Колосков¹, В.Н. Марченко²

¹СПб ГБУЗ «Городская больница №26»; Россия, 196247 Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Контакты: Александра Сергеевна Бузук buzuk.sasha1105@gmail.com

Идиопатический гиперэозинофильный синдром характеризуется стойким повышением количества эозинофилов в сыворотке крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 4 нед и отсутствием каких-либо клинических и лабораторно-инструментальных данных, позволяющих предположить этиологию данного феномена. Не всегда удается подтвердить реактивный характер эозинофилии или выявить клональное заболевание.

В статье представлен клинический случай дифференциально-диагностического поиска причины гиперэозинофилии у пациента.

Ключевые слова: гиперэозинофильный синдром, клональная эозинофилия, молекулярно-генетическое исследование, реактивная эозинофилия

Для цитирования: Бузук А.С., Чернова Е.В., Колосков А.В., Марченко В.Н. Дифференциально-диагностический поиск при гиперэозинофильном синдроме. Онкогематология 2025;20(3):47–51.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome

A.S. Buzuk¹, E.V. Chernova¹, A.V. Koloskov¹, V.N. Marchenko²

¹City Hospital No. 26; 2 Kostyushko St., Saint Petersburg 196247, Russia;

²I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

Contacts: Aleksandra Sergeevna Buzuk buzuk.sasha1105@gmail.com

Idiopathic hypereosinophilic syndrome is characterized by a persistent increase in serum eosinophil counts $>1.5 \times 10^9/\text{L}$ for 4 weeks and the absence of any clinical, laboratory and instrumental data suggesting the etiology of this phenomenon. It is not always possible to confirm the reactive nature of eosinophilia or identify clonal disease.

The article presents a clinical case of differential diagnostic search for the cause of hypereosinophilia in a patient.

Keywords: hypereosinophilic syndrome, clonal eosinophilia, molecular genetic study, reactive eosinophilia

For citation: Buzuk A.S., Chernova E.V., Koloskov A.V., Marchenko V.N. Differential diagnostic search for hypereosinophilic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(3):47–51. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-3-47-51>

Введение

Повышение количества эозинофилов в клиническом анализе крови — нередкое явление, однако специфичность данного лабораторного показателя относительно невысока и требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. В клинической практике можно выделить 2 группы эозинофилий: повышение количества эозинофилов $>0,6 \times 10^9/\text{л}$ называют эозинофилией, а повышение $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ — гиперэозинофилией [1].

Самыми частыми и распространенными причинами повышения количества эозинофилов являются аллергические реакции и инвазии гельминтами [2, 3]. Аллергические реакции имеют яркую клиническую картину и обычно не вызывают затруднений в постановке диагноза. Диагностический поиск, направленный на выявление тех или иных групп гельминтов, тоже, как правило, не сопровождается диагностическими трудностями. В связи с этим дифференциально-диагностический поиск других возможных причин

развития гиперэозинофилии начинается после исключения указанных патологических состояний. Известно достаточно большое число заболеваний, сопровождающихся повышением уровня эозинофилов. К ним относятся системные заболевания соединительной ткани, патология желудочно-кишечного тракта, системы крови, атопические расстройства [3, 4].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) является крайне редкой патологией, чаще всего поражает людей в возрасте 20–50 лет; по некоторым данным литературы средний возраст на момент постановки диагноза составил 57 лет [3, 5]. Клиническая картина варьирует в зависимости от поражаемого органа-мишени, так как, несмотря на отсутствие этиологического фактора развития гиперэозинофилии, наиболее опасными при данном состоянии являются возможные осложнения [6].

Идиопатический гиперэозинофильный синдром является диагнозом исключения и диагностируется в тех случаях, когда установить причину развития гиперэозинофилии не удалось [3]. С учетом широкого диапазона дифференциально-диагностического поиска необходим комплексный подход к выявлению вторичных, потенциально излечимых причин гиперэозинофильного синдрома.

В статье описывается клинический случай пациентки с гиперэозинофилией.

Клинический случай

Пациентка А., 49 лет, 26.08.2024 госпитализирована в городскую клиническую больницу в связи с выявлением гиперэозинофилии на догоспитальном этапе: по данным клинического анализа крови от 22.08.2024 выявлен лейкоцитоз — $26,67 \times 10^9/\text{л}$; уровень эозинофилов 75 %; остальные показатели без особенностей.

Из анамнеза заболевания известно, что с начала июля 2024 г. пациентку периодически беспокоят боли умеренной интенсивности в тазобедренных суставах. Ранее за медицинской помощью она не обращалась.

На момент осмотра состояние пациентки удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы чистые, обычной окраски, атопических проявлений не обнаружено. Видимые слизистые оболочки чистые. Доступные для пальпации лимфатические узлы не увеличены. При оценке дыхательной системы отклонений не обнаружено. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках, частота сердечных сокращений 80 уд/мин. Живот при поверхностной и глубокой пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. Отеков нет.

Анамнез жизни: без особенностей. Со слов пациентки, хронических заболеваний нет. Гиперчувствительные реакции на ингаляционные (пыльца, бытовая пыль), пищевые (морепродукты, орехи, пищевые добавки), лекарственные аллергены отрицает. Семейный анамнез без особенностей. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя) отрицает.

Результаты полного клинического анализа крови от 26.08.2024: уровень гемоглобина 130 г/л, эритроцитов $4,14 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов $55,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $46,4 \times 10^9/\text{л}$ (83 %), нейтрофилов $4,79 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $2,4 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 33 мм/ч.

Пациентка предъявляла жалобы на боли в области левого плечевого сустава, плеча и предплечья, в связи с чем на начальном этапе диагностики принято решение об исключении экстренной кардиальной патологии. Результаты анализа крови на тропонин I от 26.08.2024: 1177 нг/л. По данным электрокардиограммы от 26.08.2024 сведений об остром ишемическом процессе не получено. Высокая концентрация тропонина I расценена как вторичное проявление гиперэозинофилии. Показатели биохимического анализа крови от 26.08.2024: уровень аланинаминотрансферазы 18 ЕД/л, аспартатаминотрансферазы 38 ЕД/л, С-реактивного белка 46 мг/л, лактатдегидрогеназы 650 Ед/л, ферритина 413,5 мкг/л.

На данном этапе также были исключены аллергические заболевания кожи, пищевые, лекарственные эозинофилии и гельминтозы.

На следующем этапе диагностического поиска были исключены аллергические заболевания дыхательной системы: аллергический ринит, бронхиальная астма, эозинофильная пневмония.

Для определения наличия поражения системы желудочно-кишечного тракта выполнены фиброгастродуоденоскопия и фиброколоноскопия с биопсией от 02.09.2024. По данным биопсии сведений об эозинофильном поражении органов желудочно-кишечного тракта не получено. Также выполнена компьютерная томография органов брюшной полости от 02.09.2024: данных о наличии очаговых и инфильтративных изменений органов брюшной полости, забрюшинного пространства не получено.

Динамически продолжался контроль за сердечно-сосудистой системой с оценкой концентрации тропонина I. Контроль анализа крови на тропонин I от 28.08.2024: 1543 нг/л. Контроль электрокардиограммы от 28.08.2024: без значимых изменений по сравнению с 26.08.2024. Выполнена эхокардиография от 27.08.2024: локальных нарушений сократимости нет; фракция выброса левого желудочка — 57 %; признаков диастолической дисфункции не выявлено. Также в динамике проведена оценка данных компьютерной томографии органов грудной полости от 02.09.2024: компьютерно-томографическая картина интерстициального отека легких; двусторонний малый гидроторакс; малый гидроперикард. Данные изменения рассмотрены как вторичные проявления гиперэозинофильного синдрома.

Динамический контроль клинического анализа крови от 02.09.2024: уровень лейкоцитов $79,66 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $65,45 \times 10^9/\text{л}$ (82 %), нейтрофилов $8,25 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $4,34 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 20 мм/ч. Контроль уровня тропонина I от 02.09.2024: 1871 нг/л.

Эозинофилия может наблюдаться при различных заболеваниях соединительной ткани, наиболее часто встречается при васкулите Чарджа—Стросса. Для подтверждения диагноза необходимо набрать ≥ 6 баллов по классификационным критериям, предложенным в 2022 г. Американской коллегией ревматологов и Европейским альянсом ассоциаций ревматологов.

Проведена электронейромиография для оценки множественного мононеврита от 03.09.2024: выявленные данные указывают на косвенные признаки негрубого поражения переднего спинномозгового корешка L4—5 слева с негрубыми дистальными дегенеративными изменениями. Обнаружены антитела к протеиназе-3. При критерильном подсчете получено 3 балла. Для подтверждения васкулита Чарджа—Стросса необходимо набрать минимум 6 баллов. Купирование болей в тазобедренных суставах и отсутствие каких-либо других проявлений суставного синдрома позволили исключить ревматологическую патологию на данном этапе диагностики.

Гематологическая патология включает 2 основных заболевания, сопровождающихся выраженным повышением количества эозинофилов в периферической крови: хронический эозинофильный лейкоз и ИГЭС, диагностируемый при исключении всех иных возможных причин эозинофилии.

Выполнено цитологическое исследование костного мозга: гранулоцитарный росток расширен за счет клеток эозинофильного ряда, увеличено количество незрелых эозинофилов — 47,8 %. Эритроидный росток сужен, нормобластический. Мегакарициты в достаточном количестве, 30 % — моноглобулярные и малые формы (рис. 1).

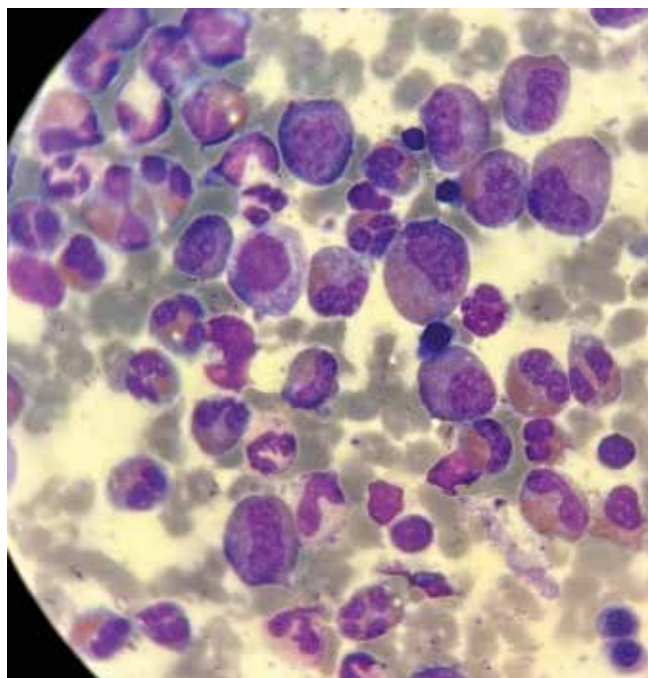


Рис. 1. Результаты цитологического исследования аспирата костного мозга

Fig. 1. Cytological examination of bone marrow aspirate

С учетом того что для верификации диагноза хронического эозинофильного лейкоза по диагностическим критериям необходимо увеличение количества бластных клеток > 2 % в периферической крови и/или > 5 % в костном мозге, по данным миелограммы диагноз не подтверждался.

Для подтверждения или исключения наличия ИГЭС выполнены цитогенетическое, молекулярно-генетическое исследования с определением наличия мутаций в гене JAK2 (V617F), 12-м экзоне гена JAK2, транслокации BCR-ABL, ETV6/PDGFRB от 02.09.2024: генетических поломок и мутаций не обнаружено.

По данным гистологического исследования костного мозга миелоидная ткань распределена равномерно, занимает 65—75 % объема межбалочных пространств. Лейкоэритробластическое соотношение 15:1. Гранулоцитарный росток значительно расширен, сдвиг вправо, представлен преимущественно эозинофильными гранулоцитами. Эритроидный росток сужен, нормобластический, с очаговой тенденцией к мегалобластичности. Количество мегакарицитов неравномерно повышено. Гистологическая картина может соответствовать ИГЭС.

Выполнено исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* костного мозга на PDGFRB, FGFR1, PDGFRA: получен отрицательный результат.

03.09.2024 пациентка пожаловалась на приступ удушья, расцененный как ангионевротический отек. Начата неотложная глюкокортикостероидная терапия: преднизолон 1 мг/кг перорально. Этиологический фактор аллергической реакции не установлен. На фоне терапии пациентка не предъявляла жалоб, отмечались динамическое уменьшение эозинофилии, снижение уровня тропонина I. Терапия продолжалась в течение госпитализации до выписки.

С учетом имеющихся данных 11.09.2024 на основании миелоцитарного сдвига в формуле клинического анализа крови, расширения гранулоцитарного ростка преимущественно за счет клеток эозинофильного ряда по данным гистологического и цитологического исследований костного мозга, а также исключения вторичных причин эозинофилии сформулирован диагноз: ИГЭС, миелопролиферативная форма.

Данный диагноз рассматривается как промежуточный. Принято решение о динамическом наблюдении. На момент выписки 16.09.2024 пациентка чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет. Данные клинического анализа крови: уровень лейкоцитов $39,01 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилов $25,68 \times 10^9/\text{л}$ (65,9 %), нейтрофилов $9,68 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов $2,05 \times 10^9/\text{л}$; скорость оседания эритроцитов 10 мм/ч. Уровень тропонина I от 15.09.2024 — 67,99 нг/л.

Обсуждение

Впервые при описании ИГЭС выделено 3 признака, характерных для данного синдрома:

- 1) сохраняющаяся не менее 6 мес гиперэозинофилия периферической крови (количество эозинофилов $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и ≥ 10 %);

- 2) изменения органов или их функций, связанные с эозинофилией;
- 3) отсутствие других причин эозинофилии.

Данные критерии были изложены в 1975 г. М. Chusid и соавт. и первоначально использовались для отбора случаев для ретроспективного обзора, а не определения заболевания [3]. В современном представлении о ИГЭС используется более короткий период 2–4 нед. Порог $1,5 \times 10^9/\text{л}$ также является произвольным: могут наблюдаться значительное поражение тканей и повреждение органов-мишеней с более низким количеством эозинофилов [2, 3, 6]. К отсутствию других причин эозинофилии, помимо реактивного характера, в первую очередь относят исключение клональных эозинофилий, подразделяющихся на 2 крупные группы. Первая группа представляет собой заболевания, при которых основным злокачественным клоном являются не эозинофилы, а другие клетки, например бластные. К данной группе относят хронический миелолейкоз, острый миелобластный лейкоз, системные заболевания тучных клеток [7, 8]. Во 2-й группе клональных эозинофилий основной патологический клон представлен эозинофилами. Для данных заболеваний требуются доказательства клональности и сопутствующей аномальной морфологии костного мозга.

В рассмотренном клиническом случае у пациентки имелась выраженная эозинофилия, что укладывается в один из критериев ИГЭС. В течение дифференциальной диагностики появилось клиническое проявление — ангионевротический отек, потребовавший экстренной терапии, что можно отнести к еще одному критерию ИГЭС.

Для исключения гематологических заболеваний выполнены цитологическое и цитогенетическое исследование костного мозга, молекулярно-генетическое исследование: гематологическая патология также исключена из возможных причин гиперэозинофилии. Однако доказать наличие патогенного клона эозинофилов довольно сложно [9]. Цитогенетическое исследование костного мозга и метод флуоресцентной гибридизации *in situ* не всегда информативны. Также в литературе начинает обсуждаться скрытая клональность эозинофилов, требующая активного молекулярно-генетического изучения клонального маркера [3].

Наряду с явными доказательствами клональности существует ряд косвенных признаков, указывающих на возможную клональную природу эозинофилий: дисплазия клеток крови и костного мозга, выраженный миелофиброз, низкая активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах, нормальный уровень цитокинов [10].

В ходе диагностического поиска исключены все очевидные причины гиперэозинофилии, заключительный клинический диагноз сформулирован как ИГЭС.

В свою очередь, данные гистологического исследования костного мозга позволили предположить миелопролиферативный вариант данного синдрома, диагностические критерии которого следующие [2]:

- исключены заболевания, сопровождающиеся реактивной эозинофилией;
- не подтверждена клональность;
- не повышено количество бластных клеток в крови и/или костном мозге;
- в трепанобиоптате — признаки миелопролиферативного процесса с эозинофилией: редукция жировой ткани; миелоидная гиперплазия с преобладанием эозинофильных форм, иногда незрелых, подавлением эритроидного и мегакариоцитарного ростков; наличие фиброза в ряде случаев;
- увеличены размеры селезенки, печени; лейкоцитоз, в особенности с миелоцитарным сдвигом, базофилия, моноцитоз; могут быть анемия, тромбоцитопения.

В данном случае принято решение сохранить в диагнозе миелопролиферативный вариант, чтобы подчеркнуть высокую вероятность скрытой клональности. С каждым годом доля случаев, в которых может быть идентифицирован клональный маркер, увеличивается, поэтому диагноз ИГЭС можно считать предварительным до тех пор, пока не будет установлена этиология эозинофилии [3].

Заключение

В представленном клиническом случае, несмотря на комплексный подход к диагностике, этиологический фактор гиперэозинофилии остался неизвестным. Это, в свою очередь, показывает, насколько непростой является дифференциальная диагностика данного лабораторного показателя. Признаки поражения различных органов и систем могут присутствовать в различных сочетаниях, а в ряде случаев клинической картины может не быть вообще [2]. Следует помнить, что нормализация эозинофилов в крови не всегда коррелирует с улучшением состояния внутренних органов, поэтому за такими пациентами необходимо продолжать тщательное динамическое наблюдение.

Благодаря возможности поставить предварительный диагноз ИГЭС можно продолжать динамическое наблюдение за пациентом для поиска окончательного диагноза. В данном клиническом случае, несмотря на установленный диагноз миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома, окончательная точка не ставится, так как предполагается, что данный вариант является пограничным состоянием и в дальнейшем, наиболее вероятно, будет в сдвиг в сторону клональности (развитие полноценного миелопролиферативного заболевания или переход в хронический эозинофильный лейкоз).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Kanuru S., Sapra A. Eosinophilia. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—.
2. Ковригина А.М., Меликян А.И., Немченко И.С. и др. Миело-пролиферативные заболевания (МПЗ), протекающие с эозинофилией. Клинические рекомендации. М.: Национальное гематологическое общество, 2018.
Kovrigina A.M., Melikyan A.I., Nemchenko I.S. et al. Myeloproliferative diseases (MPD) associated with eosinophilia. Clinical guidelines. Moscow: Natsionalnoe gematologicheskoe obshchestvo, 2018. (In Russ.).
3. Shomali W., Gotlib J. World Health Organization and International Consensus Classification of eosinophilic disorders: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2024;99(5):946–68. DOI: 10.1002/ajh.27287
4. Klion A.D. Approach to the patient with suspected hypereosinophilic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022;2022(1):47–54. DOI: 10.1182/hematology.2022000367
5. Ruan G.J., Smith C.J., Day C. et al. A population-based study of chronic eosinophilic leukemia-not otherwise specified in the United States. *Am J Hematol* 2020;95(10):E257–60. DOI: 10.1002/ajh.25906
6. Valent P., Klion A.D., Roufosse F. et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy* 2023;78(1):47–59. DOI: 10.1111/all.15544
7. Pulsoni A., Iacobelli S., Bernardi M. et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008;93(7):1025–32. DOI: 10.3324/haematol.11889
8. Matsushima T., Handa H., Yokohama A. et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003;101(9):3386–90. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0947
9. Lepretre S. Eosinophilia in leukemias: a probable leukemic clone. *Haematologica* 2022;87:785–6.
10. Михайлова Н.Б., Афанасьев Б.В. Клональные эозинофилии. *Клиническая онкогематология* 2009;2(1):1–10.
Mikhaylova N.B., Afanas'ev B.V. Clonal eosinophilia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2009;2(1):1–10. (In Russ.).

Вклад авторов

А.С. Бузук: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
Е.В. Чернова: предоставление материалов, анализ данных литературы по теме статьи, написание текста статьи;
А.В. Колосков, В.Н. Марченко: анализ данных литературы по теме статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

A.S. Buzuk: research design development, analysis of literature data on the article topic, article writing;
E.V. Chernova: provision of materials, analysis of literature data on the article topic, article writing;
A.V. Koloskov, V.N. Marchenko: analysis of literature data on the article topic, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.С. Бузук / A.S. Buzuk: <https://orcid.org/0009-0009-8831-5675>
Е.В. Чернова / E.V. Chernova: <https://orcid.org/0000-0002-3791-4506>
А.В. Колосков / A.V. Koloskov: <https://orcid.org/0000-0002-5249-4255>
В.Н. Марченко / V.N. Marchenko: <https://orcid.org/0000-0002-2440-7222>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.