

С.В. Зайков¹, М.А. Ликова^{1,2}, Л.В. Веселовський¹¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ² Медичний центр «R+», Київ

Еозинофільні захворювання легень: підходи до диференційної діагностики та лікування (огляд літератури)

Проведено аналіз даних світового досвіду та фахових публікацій щодо сучасних підходів до диференційної діагностики еозинофільних захворювань легень і лікування цих категорій пацієнтів. Зазначені захворювання, в патогенезі яких ключову роль відіграють еозинофіли, можуть мати різноманітні клінічні вияви, які потребують ретельної диференційної діагностики для встановлення коректного діагнозу та вибору правильної тактики лікування. До еозинофільних захворювань респіраторних шляхів відносять такі поширені захворювання, як бронхіальна астма та хронічний риносинусит із назальними поліпами, а також захворювання, що вражають інші органи та системи, — первинні еозинофільні розлади шлунково-кишкового тракту й рідкісні захворювання (еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом і гіпереозинофільний синдром). За літературними даними проаналізовано особливості запалення 2 типу, підходи до діагностики та новітні методи лікування патологій, що асоціюються з гіпереозинофілією, з акцентом на легеневі захворювання.

Установлено, що для діагностики еозинофільних захворювань слід застосовувати мультидисциплінарний підхід і проводити ретельну диференційну діагностику. Алергени є не єдиними антигенами, що можуть спричинити дисрегульоване запалення Th2, а імуноглобулін Е-опосередкована алергійна сенсibiлізація може бути наявною без клінічних виявів або навіть відсутньою при зазначених захворюваннях. Глибоке розуміння патогенезу еозинофільних захворювань сприяло стрімкому розвитку таргетної терапії пацієнтів. Нині саме новітні біологічні препарати значною мірою впливають на вибір стратегії лікування відповідних категорій пацієнтів.

Ключові слова

Гіпереозинофілія, еозинофільні захворювання, бронхіальна астма, хронічний риносинусит із носовими поліпами, біологічна терапія.

Наукові дослідження останніх років доводять, що низка запальних захворювань, які охоплюють кілька систем органів, із підвищеною кількістю еозинофілів у крові та/або тканинах, спричинені переважно аномальною регуляцією кількості еозинофілів та стану їхньої активації. Захворювання, асоційовані з еозинофілами (ЗАЕ), охоплюють патологічні стани, у патогенезі яких еозинофіли відіграють критичну патологічну роль [19]. До ЗАЕ відносять такі поширені респіраторні захворювання, як бронхіальна астма (переважно її еозинофільний фенотип),

хронічний риносинусит із назальними поліпами (ХРСзНП), менш поширені еозинофільні розлади шлунково-кишкового тракту і рідкісні захворювання — еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (ЕГПА) та гіпереозинофільний синдром (ГЕС) [22].

Незважаючи на значний прогрес у розумінні патофізіологічних механізмів еозинофільних розладів, багато питань, пов'язаних із діагностикою цієї дуже гетерогенної групи захворювань і веденням пацієнтів, не вирішено. Поширені ЗАЕ добре вивчено на відміну від надзвичайно рідкіс-

Таблиця. Діагностичні критерії та класифікація первинних еозинофільних розладів [28]

Стан	Визначення/особливості
Еозинофілія крові	Кількість еозинофілів — $0,5\text{--}1,5 \cdot 10^9/\text{л}$
ГЕ	Кількість еозинофілів $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$, виміряна двічі з інтервалом 1 міс, та/або тканинна еозинофілія
ГЕС	ГЕ крові та пошкодження або дисфункція органів, спричинені тканинними еозинофілами
Сімейна (спадкова) ГЕ	Виявляється в дитинстві, іноді асоціюється з імунodefіцитами
ГЕ невідомого походження	Без сімейної кластеризації, без основної патології, без молекулярних (генетичних) аномалій, без пошкодження органів
Первинна ГЕ	Спричинена клональними неопластичними еозинофілами
Вторинна (реактивна) ГЕ	Неклональна еозинофілія, спричинена надмірною продукцією цитокінів
Можливі причини вторинної еозинофілії	Інфекції, паразитарні інвазії, алергія/атопія, стани гіперчутливості, медикаментозні реакції, ЕГПА, алергійний бронхолегеневий аспергільоз, метаболічні розлади, гематологічні розлади, еозинофільні гастроінтестинальні захворювання, рідкісні хвороби

них станів із неоднорідними клінічними виявами. Рівень поінформованості про ЗАЕ медичних працівників часто недостатній. Пацієнти із ЗАЕ стикаються зі значним тягарем захворювання не лише через тяжкість захворювання, а й через труднощі з його діагностикою, пов'язані з направленням до вузьких спеціалістів різного профілю та необхідністю повторних, нерідко тривалих і дорогих методів обстеження [35]. Тому у разі підозри на ЗАЕ слід застосовувати мультидисциплінарний підхід із залученням відповідної команди фахівців.

Мета роботи — проаналізувати сучасний стан проблеми ведення пацієнтів із ЗАЕ, особливо при еозинофільних ураженнях легень.

Діагностика захворювань, асоційованих із еозинофілами

Еозинофілію периферичної крові можна трактувати як абсолютну ($> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), відносну ($> 6\%$ у диференціальних показниках) або комбіновану абсолютну та відносну ($> 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ та $> 6\%$). Абсолютну еозинофілію периферичної крові класифікують на легку еозинофілію ($0,5\text{--}1,49 \cdot 10^9/\text{л}$), помірну гіпереозинофілію ($1,5\text{--}5,0 \cdot 10^9/\text{л}$) і тяжку гіпереозинофілію ($> 5,0 \cdot 10^9/\text{л}$) [42]. Раніше гіпереозинофілію (ГЕ) визначали як «постійну» при абсолютній кількості еозинофілів $> 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ принаймні протягом 4 тиж [41]. Недавно Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підтвердила доцільність 4-тижневого періоду спостереження за пацієнтами з ГЕ [23]. Більшість авторів також погоджуються, що термін «постійний» слід застосовувати до ГЕ, зареєстрованій принаймні двічі з мінімальним «інтервалом часу» 2 тиж [4]. Підхід до діагностики широкого спектра еозинофільних синдромів полегшується завдяки їхньому розподілу на первинний і вторинний (реактивний) еозинофільний синдром [20, 42]. Нові уточнені діагнос-

тичні критерії та класифікація первинних еозинофільних розладів [28] наведені в таблиці.

Вторинна еозинофілія має багато причин, що може потребувати діагностичної оцінки кількома спеціалістами вузького профілю, краще — у складі мультидисциплінарної команди. У країнах, що розвиваються, еозинофілія найчастіше виникає внаслідок інфекцій, особливо через зараження тканинно-інвазивними паразитами [33]. Алергія/атопія та гіперчутливість, зокрема реакції на лікарські засоби (наприклад, синдром медикаментозної реакції з еозинофілією та системними симптомами або DRESS-синдром), системні захворювання сполучної тканини й васкуліти (ЕГПА, системний червоний вовчак), легеневі еозинофільні захворювання (ідіопатичні гостра або хронічна еозинофільна пневмонія, алергійний бронхолегеневий аспергільоз (АБЛА), алергійний гастроентерит (з асоційованою периферичною еозинофілією), а також метаболічні стани (наднирникова недостатність) є патологіями, що слід розглянути для диференційної діагностики у випадках вторинної ГЕ [7, 14, 29].

Еозинофільні розлади численні та мають різну етіологію (наприклад, лімфоцитарний та мієлопроліферативний гіпереозинофільний синдроми, останній з яких характеризується злиттям генів *FIP1L1*) або стани, які лише іноді супроводжуються еозинофілією, але можуть мати ознаки, що збігаються з ЕГПА (інфекція, спричинена вірусом імунodefіциту людини, або імуноглобулін (Ig) G4-асоційовані захворювання) [24]. Немієлоїдні злоякісні новоутворення також можуть бути пов'язані з вторинною еозинофілією, спричиненою продукцією певних цитокінів (інтерлейкін-3 (ІЛ-3), ІЛ-5 та гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор або GM-CSF), які призводять до підвищеного диференціювання та виживання еозинофілів. Наприклад, зазначені цитокіни можуть виробля-



Рисунок. Діагностичне обстеження при персистивній еозинофілії [45]

КТ — комп'ютерна томографія.

тися зі злоякісних клітин при Т-клітинних лімфомах, лімфомі Ходжкіна та гострих лімфобластних лейкозах [11, 37]. До рідкісних захворювань, пов'язаних з еозинофілією, відносять сімейну еозинофілію, генетична основа якої невідома (останнім часом розглядають її зв'язок із мутацією гену хромометилази *СМТМ3*), гіпер-IgE синдром, синдром Оменна, епізодичний ангіоневротичний набряк, еозинофілію (синдром Глейха), а також синдром еозинофілії та міалгії (можливо, пов'язаний із прийомом триптофану) і токсично-нафтовий синдром [41, 43]

Щодо лабораторних критеріїв діагностики ЗАЕ, то підвищення рівня IgE є неспецифічним маркером, що частіше спостерігається при реактивних станах (інфекційна й алергічна патологія, зокрема сенсibiliзація до цвілі, наприклад, АБЛА, васкуліт і лімфоцитарний варіант ГЕС), тоді як у пацієнтів із клональними розладами його підвищення є непостійним [24]. Можуть бути корисними додаткові лабораторні дослідження, такі як визначення концентрації тропоніну Т або І, антинейтрофільних антитіл, антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), а також візуалізаційні тести (рентгенографія органів грудної клітки, електрокардіографія, ехокардіографія, комп'ютерна томографія органів грудної клітки, черевної порожнини й таза). При підозрі на еозинофільні захворювання

легень слід провести тестування легеневої функції, бронхоскопію, деякі серологічні тести (наприклад, визначення специфічних IgE до грибів роду *Aspergillus* для діагностики АБЛА) для подальшої характеристики природи ураження легень. Ендоскопія, ультразвукове дослідження шлунково-кишкового тракту і фекальний кальпротектин можуть бути корисними за наявності симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, а електроміографія — для заперечення периферичної нейропатії. Діагностичне обстеження, запропоноване у випадку стійкої еозинофілії або ГЕ нез'ясованого походження, наведено на [рисунку](#) [28].

Еозинофільна астма та хронічний риносинусит із назальними поліпами

Астма є найчастішим хронічним респіраторним захворюванням, яке вражає близько 14 % дорослих і 6 % дітей. Її поширеність постійно зростає. Тяжку астму реєструють у 10 % хворих на астму. Вона становить серйозну економічну проблему в усьому світі [37]. Астма характеризується зворотною обструкцією дихальних шляхів, їхнім хронічним запаленням і гіперреактивністю бронхів. Поняття астми як гетерогенного захворювання з різними фенотипами та ендотипами розвинулося завдяки кращому розумінню біологічних шляхів, що призводять до високого або низького запалення 2-го типу. Більше поло-

вини осіб з астмою мають запалення 2-го типу, що характеризується вивільненням ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13 і підвищеним вмістом фракційного оксиду азоту (FeNO), сироваткового IgE або еозинофілів крові та мокротиння [3, 17]. Деякі автори астму з низьким запаленням 2-го типу визначають при підвищенні кількості нейтрофілів у мокротинні та/або відсутності біомаркерів запалення 2-го типу. Цей тип запалення опосередковується ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-17 [3, 17].

Еозинофіли визнано важливим елементом запалення при астмі. Еозинофільне запалення дихальних шляхів, що персистує, часто асоціюється з високою частотою загострень при тяжкій еозинофільній астмі. Результати досліджень [5, 13] продемонстрували зв'язок між еозинофілією крові та тканин і бронхіальною астмою, а також між підвищеною кількістю циркулюючих еозинофілів та тяжкістю захворювання.

Кількість еозинофілів у крові визначено як чинник, що піддається лікуванню. Її використовують як валідований фармакодинамічний і прогностичний біомаркер для оцінки відповіді на терапію такими біологічними препаратами, як меполізумаб або бенралізумаб, в осіб із тяжкою еозинофільною астмою [34]. Біологічні препарати мають значний вплив на пацієнтів із тяжкою астмою, зменшуючи симптоми та загострення й поліпшуючи функцію легень. Вибір біологічного препарату залежить від клінічних характеристик пацієнтів і певних біомаркерів запалення, навіть якщо фенотипи та ендотипи цього захворювання часто збігаються. Біологічні препарати продемонстрували різну ефективність при запаленні 2-го типу та високих рівнях еозинофілів/FeNO/IgE [6]. Моноклональні анти-IgE антитіла (омалізумаб) ефективні в пацієнтів із симптоматичною алергічною астмою, які мають підвищений рівень загального IgE або специфічних IgE проти цілорічних алергенів (кліщі домашнього пилу та цвіль), а анти-ІЛ-5/ІЛ-5R препарати більш ефективні при еозинофільній астмі. Дупілумаб має ширші клінічні показання та доведену ефективність у пацієнтів із підвищеним рівнем еозинофілів або FeNO. Його було схвалено для пацієнтів із тяжкою астмою, навіть для тих, хто страждає на астму, залежну від пероральних глюкокортикоїдів [32].

Антитимічний стромальний лімфопоетин (TSLP) тезепелумаб, недавно схвалений Управлінням з контролю за продуктами й лікарськими препаратами (FDA, США) та Європейською агенцією з лікарських засобів (EMA) як біологічний препарат, що зменшує загострення астми та поліпшує функцію легень у пацієнтів із кількістю еозинофілів крові $> 300 \cdot 10^9/\text{л}$ та $< 300 \cdot 10^9/\text{л}$ порівняно з плацебо, що свідчить про те, що

інгібування TSLP може мати ширші фізіологічні ефекти, спрямовані на високий Т2 і низький Т2 типи запалення незалежно від типу біомаркерів [30]. Ефективність біологічної терапії була особливо виразною, за даними Італійського реєстру тяжкої астми (IRSA), через рік спостереження, оскільки саме тоді виявлено позитивні результати терапії, пов'язані з певними чинниками, зокрема з вихідною кількістю еозинофілів у крові [4].

Хронічний риносинусит із назальними поліпами — це хронічне запальне захворювання слизової оболонки носа й пазух із гетерогенною патофізіологією, яке триває щонайменше 12 тиж [36] та є частим супутнім захворюванням у пацієнтів із тяжкою еозинофільною астмою. Характеризується запаленням 2-го типу з підвищенням вмісту цитокінів ІЛ-4, ІЛ-5 та ІЛ-13, що призводить до інфільтрації тканини еозинофілами, лімфоцитами, базофілами та опасистими клітинами. Розвиток респіраторного захворювання, спричинений нестероїдними протизапальними препаратами, часто пов'язаний із ХРСзНП і може бути опосередкований комбінацією чинників, зокрема порушенням регуляції імунної відповіді внаслідок підвищеної продукції TSLP, активації опасистих клітин, спричиненої цистеїновими лейкотрієнами, та ІЛ-33 [25].

Залученість ІЛ-5 у патогенез назальних поліпів (НП) підтверджена в 1997 р., коли його виявили в значній кількості в зразках тканини НП у пацієнтів із астмою, яким проводили поліпектомію [38]. Нейтралізація ІЛ-5 спричинила зменшення еозинофілії в тканинах НП [12], але усунення значної кількості еозинофілів не поліпшувало симптомів астми [26]. У 2010 р. виявлено, що ІЛ-5 суттєво прогнозує коморбідну астму в пацієнтів із НП [2]. Клінічними симптомами ХРСзНП є закладеність носа, втрата нюху (аносмія), виділення з носа, біль/тиск в обличчі та чхання через потовщення слизової оболонки носа й утворення носових поліпів.

Дупілумаб був першим біологічним препаратом, схваленим FDA та ЕМА для лікування ХРСзНП, пізніше також схвалені омалізумаб і меполізумаб [25]. У всіх пацієнтів при застосуванні біологічної терапії спостерігали поліпшення симптоматики, а також зменшення кількості загострень захворювання.

Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом, відомий раніше як синдром Чарга—Стросса, — це рідкісний васкуліт дрібних судин, який виникає в пацієнтів із астмою та еозинофілією, гістологічно характеризується тканинною еозинофілією, некротичним васкулітом і еозинофільним гранулематозним запаленням. Захворюваність на ЕГПА становить від 0,5 до 4,2 випадку на 1 млн

населення на рік, поширеність — від 10 до 14 випадків на 1 млн населення. Частота захворювання порівнянна в чоловіків і жінок. Середній вік на момент встановлення діагнозу становить близько 50 років. Випадки серед дітей надзвичайно рідкісні [10]. Клінічна картина ЕГПА неспецифічна, тому діагноз часто встановити складно. Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла (ANCA) до мієлопероксидази виявляють у близько 40 % випадків. Вони пов'язані з різною частотою клінічних виявів. Так, ознаки васкуліту, зокрема гломерулонефриту, периферичної нейропатії та пурпури, трапляються частіше в ANCA-позитивних пацієнтів, тоді як так звані еозинофільні ознаки у вигляді ураження серця та гастроентериту — у ANCA-негативних пацієнтів [8, 39]. Астма та хвороби вуха і горла, які мають місце в > 90 і 60–80 % пацієнтів із ЕГПА відповідно, з однаковою частотою трапляються в ANCA-позитивних і ANCA-негативних пацієнтів. Гістопатологічні ознаки васкуліту частіше виявляються в ANCA-позитивних пацієнтів, хоча до уражень при ЕГПА зазвичай належать еозинофільні інфільтрати і некротичний васкуліт, тому їх важко класифікувати як васкулітичні чи еозинофільні [27].

В імунопатогенезі захворювання беруть участь кілька типів клітин. Еозинофіли, імовірно, спричиняють пошкодження тканин, що підтверджується тим, що анти-IL-5-терапія (наприклад, використання меполізумабу) є ефективною в пацієнтів з ЕГПА [27, 40]. При цьому Т-клітини CD4⁺ спричиняють адаптивну імунну відповідь і поляризуються до фенотипу Т-хелперів 2-го типу (Th2), який підсилює еозинофільні реакції. Однак клітини Th1 і Th17 також можуть відігравати певну роль, особливо в утворенні васкулітів та гранульом [40].

Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом класично описують як тристадійне захворювання [40]. У його розвитку майже завжди наявна перша стадія. Астму реєструють у майже 100 % випадків ЕГПА [34, 35, 38]. Дві інші стадії часто можуть збігатися. Крім того, деякі пацієнти можуть ніколи не проходити фазу васкуліту, тоді як у інших може розвинути васкуліт без будь-якого еозинофільного ураження органів разом з ураженням дихальних шляхів [40].

Історично традиційним при ЕГПА було лікування оральними кортикостероїдами (ОКС) із додатковим застосуванням імуносупресивних препаратів або без них, що часто призводило до розвитку побічних ефектів або рецидивів під час зниження дози ОКС. Оскільки еозинофіли беруть активну участь у патофізіології ЕГПА, а тяжка еозинофільна астма є ключовою ознакою

захворювання, меполізумаб запропоновано як потенційний варіант лікування для таких пацієнтів [39]. У дослідженні за участю 136 пацієнтів додаткова терапія меполізумабом (300 мг підшкірно) порівняно з плацебо сприяла зменшенню кількості еозинофілів у крові, збільшенню періоду ремісії, зниженню частоти рецидивів, що дало змогу зменшити використання ОКС [45].

З огляду на наведені дані меполізумаб у дозі 300 мг підшкірно було схвалено для лікування ЕГПА в США в 2017 р. та незабаром після цього в Європі. Докази ефективності іншого анти-IL-5-препарату — бенралізумабу також були продемонстровані, але в невеликих (10 пацієнтів) дослідженнях [16]. Крім того, у двох ретроспективних дослідженнях бенралізумаб показав себе ефективним засобом для лікування рефрактерної астми або симптомів з боку вуха чи горла при ЕГПА [9, 31]. Триває фаза III випробування бенралізумабу при ЕГПА. Загалом клінічні переваги, пов'язані зі зменшенням кількості еозинофілів у пацієнтів з ЕГПА, свідчать про те, що еозинофіли відіграють важливу роль у розвитку цього захворювання. Підтверджено ефективність використання меполізумабу при ЗАЕ, окрім, імовірно, тяжкої еозинофільної астми [10, 34].

Таким чином, запалення 2-го типу, асоційоване з Th2, є частиною функціонування імунної системи та пов'язане насамперед із захистом від паразитів і гельмінтів [1]. Однак у схильних суб'єктів може розвинути нерегульоване запалення Th2 в епітеліальних бар'єрах (дихальні шляхи, кишечник, шкіра) у відповідь на антигени, відмінні від паразитів або гельмінтів, а саме на алергени, мікроорганізми, забруднювальні речовини тощо. Ця дисрегульована відповідь епітелію Th2 призводить до розвитку таких захворювань, як бронхіальна астма, риніт/риносинусит із назальними поліпами, еозинофільні шлунково-кишкові розлади, атопічний дерматит [1, 21]. Алергени не єдині антигени, здатні спричинити дисрегульоване запалення Th2, а IgE-опосередкована алергічна сенсibiлізація може бути наявною без клінічного значення або навіть відсутньою при зазначених захворюваннях. Так, розладами з боку Th2 можуть бути неалергічні еозинофільні захворювання, такі як еозинофільна неалергічна астма, хронічний риносинусит, еозинофільні шлунково-кишкові розлади, ЕГПА та ГЕС. Через значну гетерогенність еозинофільних розладів слід застосовувати мультидисциплінарний підхід для встановлення коректного діагнозу пацієнтам із ЗАЕ. Сучасна біологічна терапія є ефективним методом лікування осіб з різними патологічними виявами гіпереозинофільних станів.

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження С.В. Зайков; збір та опрацювання матеріалу — М.А. Ликова, Л.В. Веселовський; написання тексту статті — М.А. Ликова, С.В. Зайков; редагування — С.В. Зайков.

Список літератури

- Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Mar;135(3):626-35. doi:10.1016/j.jaci.2014.11.001.
- Bachert C, Zhang N, Cavaliere C, Weiping W, Gevaert E, Krysko O. Biologics for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Mar;145(3):725-39. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.020
- Bernstein JS, Wechsler ME. Eosinophilic respiratory disorders and the impact of biologics. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 May 1; 29(3):202-8. doi: 10.1097/MCP.0000000000000951. Epub 2023 Mar 3.
- Bilò MB, Martini M, Antonicelli L, et al. IRSA Follow-up Study Group. Severe asthma: follow-up after one year from the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA). *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023 Sep;55(5):199-211. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.304.
- Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med*. 1990 Oct 11;323(15):1033-9. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-71. doi: 10.1056/NEJMra2032506.
- Campos LE, Pereira LF. Pulmonary eosinophilia. *J Bras Pneumol*. 2009;35(6):561-73. English, Portuguese. doi: 10.1590/s1806-37132009000600010.
- Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):270-81. doi: 10.1002/art.37721.
- Cotto A, Groh M, Desainjean C, et al. Benralizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2023 Dec;82(12):1580-6. doi: 10.1136/ard-2023-224624.
- Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jun;19(6):378-93. doi: 10.1038/s41584-023-00958-w. Epub 2023 May 9.
- Endo M, Usuki K, Kitazume K, Iwabe K, Okuyama Y, Urabe A. Hyper-eosinophilic syndrome in Hodgkin's disease with increased granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Ann Hematol*. 1995 Dec;71(6):313-4. doi: 10.1007/BF01697986.
- Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyper-reactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med*. 1996 Jan 1;183(1):195-201. doi: 10.1084/jem.183.1.195.
- Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1986 Apr;77(4):527-37. doi: 10.1016/0091-6749(86)90341-6.
- Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, et al. Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review. *Int J Dermatol*. 2008;47(8):853-60. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03637.x.
- GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):585-96. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.
- Guntur VP, Bowl LA, Denson JL, et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar;9(3):1186-93.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021 Mar 18;184(6):1469-85. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.016. Epub 2021 Mar 11. Erratum in: *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2521-2.
- Healy B, Bibby S, Steele R, Weatherall M, Nelson H, Beasley R. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):571-6. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.058.
- Jackson DJ, Akuthota P, Roufosse F. Eosinophils and eosinophilic immune dysfunction in health and disease. *Eur Respir Rev*. 2022 Jan 25;31(163):210150. doi: 10.1183/16000617.0150-2021.
- Jesenak M, Diamant Z, Simon D, et al. Eosinophils-from cradle to grave: An EAACI task force paper on new molecular insights and clinical functions of eosinophils and the clinical effects of targeted eosinophil depletion. *Allergy*. 2023 Sep 13. doi: 10.1111/all.15884.
- Jutel M, Agache I, Bilò MB, Akdis CA et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851-74. doi: 10.1111/all.15889.
- Kang N, Kim TB. Eosinophilic-associated disease overlap: What do we know about it? *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023 Sep;15(5):539-42. doi: 10.4168/aair.2023.15.5.539.
- Khoury JD, Solary E, Abba O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-19. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22.
- Korkmaz C, Yıldırım R, Dinler M, Cansu DU. Coexistence of IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2023 Aug 27. doi: 10.1007/s00296-023-05419-x.
- Laidlaw TM, Mullol J, Woessner KM, et al. Chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar; 9(3):1133-41. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
- Laidlaw TM, Prussin C, Panettieri RA, et al. Dexpiropemoxole depletes blood and tissue eosinophils in nasal polyps with no change in polyp size. *Laryngoscope*. 2019 Feb;129(2):E61-E66. doi: 10.1002/lary.27564.
- Mahr A, Moosig F, Neumann T, Szczeklik W, Taillé C, Vaglio A, Zwercina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): evolutions in classification, etiopathogenesis, assessment and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Jan;26(1):16-23. doi: 10.1097/BOR.
- Marra AM, Rossi CM, Piga MA, Moroncini G, Bilò MB. Eosinophil-associated diseases: the allergist's and clinical immunologist's perspective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2024 Sep;56(5):195-209. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.339. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38546414.
- Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Vazquez-Elizondo G, et al. Eosinophilic gastroenteritis: a review. *Dig Dis Sci*. 2007 Nov;52(11):2904-11. doi: 10.1007/s10620-005-9011-2.
- Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, et al. Tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-9. doi: 10.1056/NEJMoa2034975.
- Nanzer AM, Maynard-Paquette AC, Alam V, et al. Long-term effectiveness of benralizumab in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024 Jan 9; S2213-2198(24)00017-5. doi: 10.1016/j.jaip.2024.01.006.
- Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, et al. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 Aug;129(2):169-80. doi: 10.1016/j.anai.2022.02.021
- Pardanani A, Patnaik MM, Tefferi A. Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic. *Br J Haematol*. 2006 Jun;133(5):468-92. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06038.x.

34. Pavord ID, Bel EH, Bourdin A, et al. From DREAM to REALITI-A and beyond: Mepolizumab for the treatment of eosinophil-driven diseases. *Allergy*. 2022 Mar;77(3):778-97. two: 10.1111/all.15056
35. Quirce S, Cosío BG, España A, et al. Management of eosinophil-associated inflammatory diseases: the importance of a multi-disciplinary approach. *Front Immunol*. 2023 May 17;14:1192284. doi: 10.3389/fimmu.2023.1192284.
36. Rank MA, Chu DK, Bognanni A, et al. The Joint Task Force on Practice Parameters GRADE Guidelines for the medical management of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023 Feb;151(2):386-98. doi: 10.1016/j.jaci.2022.10.026.
37. Reiter A, Gotlib J. Myeloid neoplasms with eosinophilia. *Blood*. 2017 Feb 9;129(6):704-14. doi: 10.1182/blood-2016-10-695973.
38. Simon HU, Yousefi S, Schranz C, Schapowal A, Bachert C, Blaser K. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. *J Immunol*. 1997 Apr 15;158(8):3902-8. PMID: 9103460.
39. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2926-35. doi: 10.1002/art.21250.
40. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*. 2013 Mar;68(3):261-73. doi: 10.1111/all.12088.
41. Valent P, Klion A, Horny HP, et al. Contemporary consensus on criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Sep;130(3):607-612. doi: 10.1016/j.jaci.2012.02.019. Epub 2012 Mar 28.
42. Valent P, Klion AD, Roufosse F, et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophil disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023 Jan;78(1):47-59. doi: 10.1111/all.15544.
43. Wardlaw AJ, Barwell J, Hitchman C, et al. Familial hypereosinophilia associated with eosinophilic gastrointestinal symptoms in individuals with a missense mutation in CKLF-like MARVEL transmembrane domain containing 3. *Clin Exp Allergy*. 2021;00:1-4. doi: 10.1111/cea.13957.
44. Wardlaw AJ, Wharin S, Aung H, Shaffu S, Siddiqui S. The causes of a peripheral blood eosinophilia in a secondary care setting. *Clin Exp Allergy*. 2021 Jul;51(7):902-14. doi: 10.1111/cea.13889.
45. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1921-32. two: 10.1056/NEJMoa1702079.

***S.V. Zaikov¹, M.A. Lykova^{1,2}, L.V. Veselovsky¹

¹Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Medical center «R+», Kyiv, Ukraine

Eosinophilic Lung Diseases: Approaches to Differential Diagnosis and Treatment (Review)

An analysis of data from world experience and professional publications on modern approaches to the differential diagnosis of eosinophilic lung diseases and treatment of relevant categories of patients was carried out. These diseases, in the pathogenesis of which eosinophils play a key role, can have various clinical manifestations that require careful differential diagnosis to establish the correct diagnosis and choose the correct treatment tactics. Eosinophilic diseases of the respiratory tract include such common diseases as bronchial asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps, as well as diseases affecting other organs and systems— primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract and rare diseases, such as eosinophilic granulomatosis with polyangiitis and hypereosinophilic syndrome. On the basis of literature data, the characteristics of type 2 inflammation, approaches to diagnosis and the latest methods of treatment of pathologies associated with hypereosinophilia were analyzed, with an emphasis on lung diseases.

It has been established that a multidisciplinary approach and careful differential diagnosis should be used to diagnose eosinophilic diseases. Allergens are not the only antigens capable of inducing dysregulated Th2 inflammation, and IgE-mediated allergic sensitization may be present without clinical significance or even be absent in the aforementioned diseases. A deep understanding of the pathogenesis of eosinophilic diseases has led to the rapid development of targeted therapy for patients. Today, it is the newest biological drugs that have a significant impact on the choice of treatment strategy for the relevant categories of patients.

Keywords: hypereosinophilia, eosinophilic diseases, bronchial asthma, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, biological therapy.

Контактна інформація / Corresponding author

Зайков Сергій Вікторович, д. мед. н., проф. кафедри фізіатрії і пульмонології
<https://orcid.org/0000-0002-9276-0490>
 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
 E-mail: zaikov1960@gmail.com

Стаття надійшла до редакції/Received 06.03.2024.

Стаття рекомендована до опублікування/Accepted 03.04.2024.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Зайков СВ, Ликова МА, Веселовський ЛВ. Еозинофільні захворювання легень: підходи до диференційної діагностики та лікування (огляд літератури). *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2025;1:8-174. doi: 10.30978/TB2025-1-8.
- Zaikov SV, Lykova MA, Veselovsky LV. [Eosinophilic Lung Diseases: Approaches to Differential Diagnosis and Treatment (Review)]. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2025;1:8-174. <http://doi.org/10.30978/TB2025-1-8>. Ukrainian.