ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Институт дополнительного профессионального образования

**Гиперэозинофильный синдром**

Методические рекомендации

г. Уфа 2017

ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Институт дополнительного профессионального образования

«Утверждаю»

Министр здравоохранения

Республики Башкортостан

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ А.А. Бакиров

«\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2017 г.

**Гиперэозинофильный синдром**

Методические рекомендации

г. Уфа 2017

УДК 616.15 (03)

ББК 54.11 (2 Рос. Баш.)

О-11

«Гиперэозинофильный синдром», методические рекомендации для терапевтов, гематологов, педиатров, акушеров-гинекологов, курсантов ИДПО и студентов медицинских вузов.

Уфа 2017, 25 стр.: изд. МЗ РБ.

Составители:

Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И., Чепурная А.Н., Гайсарова Г.А.,

Рябчикова Н.Р., Меньщикова А.В.

Методические рекомендации посвящены актуальным вопросам клиники, диагностики и лечения миелопролиферативных заболеваний (МПЗ) с эозинофилией, в том числе – идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ИГЭС) с поражением внутренних органов. В издании представлены диагностические критерии различных вариантов гиперэозинофилий и алгоритмы диагностики. Методические рекомендации включают дифференциальную диагностику заболеваний, протекающих с эозинофилией, а также рекомендации по терапии МПЗ и ИГЭС. В соответствующей главе приведены рекомендации по применению конкретных лекарственных препаратов для таргетной терапии.

Методические рекомендации предназначаются терапевтам, гематологам, педиатрам, акушерам-гинекологам, курсантам ИДПО и студентам медицинских вузов.

Данные представлены на основе Национальных клинических рекомендаций «Диагностика и лечение миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома», утвержденных на 2-м Конгрессе гематологов России, апрель 2014 г.

Рецензент: д.м.н., проф. кафедры терапии и клинической фармакологии ИДПО БГМУ, главный фармаколог МЗ РБ Калимуллина Д.Х.

Уфа, 2017.

**ВВЕДЕНИЕ**

***Гиперэозинофильный синдром (ГЭС) – это гетерогенная группа заболеваний, для которых характерны повышенный уровень эозинофилов в крови и повреждение внутренних органов.*** Впервые случаи выраженной эозинофилии в крови с тяжелым течением заболевания описаны в 1912 году.

***Эозинофилия*** – это повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более 0,6 × 10\*9 /л. Если же этот показатель превышает 1,5 × 10\*9 /л, то говорят о ***гиперэозинофилии*** крови.

Частота встречаемости гиперэозинофилии изучена недостаточно. Есть данные, что в общей клинической практике почти у 7% больных в анализах крови может быть выявлена эозинофилия.

Значительная часть гиперэозинофилий имеет реактивный характер и сопровождает гельминтозы, аллергические реакции немедленного типа, васкулиты (синдром Черга–Страусс), солидные опухоли. Это поликлональный процесс, регулируемый эозинофилопоэтическими цитокинами, которые стимулируют пролиферацию эозинофилов и их предшественников. Реактивная гиперэозинофилия наблюдается и при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфоме Ходжкина, Т-клеточных и В-клеточных лимфомах.

Выделяют также вариант реактивного ГЭС, вызванного неопухолевой экспансией клональных Т-лимфоцитов с аберрантным фенотипом (CD3‑ CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5 (ИЛ-5), являющийся основным эозинопоэтическим цитокином. Этот вариант следует дифференцировать от гемобластозов, в основе которых – поражение стволовой клетки. При этом и эозинофилы, и лимфоциты несут один и тот же молекулярный маркер (например, FGFR1).

При миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) эозинофилия может иметь как реактивный, так и клональный (подтверждается наличием аномальных генов) характер. В настоящее время выделяют три ключевых гена, аномалии которых выявляются при МПЗ с эозинофилией: PDGFRА (ген, кодирующий синтез α-цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами), PDGFRВ (ген, кодирующй синтез β-цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами), FGFR1 (ген, кодирующий синтез рецептора к ростовому фактору, продуцируемому фибробластам), а также гены JAK2, BCR-ABL. Среди всех клональных МПЗ, протекающих с эозинофилией, вариант со слитным геном FIP1L1-PDGFRA встречается чаще всего, а вариант, обусловленный аномалией гена FGFR1 и называемый «стволовоклеточный лейкоз-лимфома», отличается крайне агрессивным течением с быстрой трансформацией в острый, чаще миелобластный, лейкоз.

В классификации ВОЗ (2008 г.) в раздел МПЗ включены три новые нозологические формы: «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена PDGFRA»; «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена PDGFRВ»; «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена FGFR1». В случае выявления других генетических аномалий (не включающих эти три гена), согласно классификации ВОЗ (2008), диагноз звучит как «хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый» (Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified или CEL-NOS). Кроме того, такую формулировку предложено использовать в случаях, когда генетические аберрации не обнаружены всеми доступными в настоящее время методами, но имеется повышение числа бластов (более 2% в крови и/или более 5% – в костном мозге). ***Таким образом, для установления причины эозинофилии требуется комплексная диагностика с использованием различных методов исследования.*** Если не удается выявить никаких клональных процессов (при обязательном проведении молекулярного исследования), а также заболеваний, сопровождающихся реактивной эозинофилией, диагноз формулируется как идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС).

*Критерии диагноза ИГЭС включают:*

а) повышение числа эозинофилов свыше 1,5 × 10\*9 /л (более 6 месяцев);

б) причина эозинофилии не установлена;

в) есть признаки поражения органов (сердце, нервная система, легкие и др.).

ИГЭС – это диагноз исключения, и он только констатирует факт наличия эозинофилии и поражения органов. При этом также предполагается либо реактивная, либо опухолевая (миелопролиферативная) природа синдрома. Так, если имеется симптомокомплекс, характерный для миелопролиферативного процесса (гепатоспленомегалия, миелоцитарный сдвиг в формуле крови, миелоидная гиперплазия в костном мозге), некоторые исследователи рассматривают данный вариант ИГЭС как миелопролиферативный.

В последнее десятилетие эффективность терапии PDGFRA- и PDGFRВ-положительных МПЗ приближается к 100%, что связано с новыми возможностями прицельного (таргетного) воздействия на опухолевый клон ингибиторами тирозинкиназ (ИТК). Существенно улучшился прогноз при этих заболеваниях: увеличилась продолжительность жизни, снизилась частота развития тяжелых специфических осложнений.

Настоящие методические рекомендации включают дифференциальную диагностику заболеваний, протекающих с эозинофилией, а также рекомендации по терапии МПЗ-эо и ИГЭС. Кроме того, даны практические рекомендации коррекции осложнений заболеваний.

**1. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ**

**1.1. Клинические проявления при гиперэозинофилии**

Клинические проявления не являются строго характерными для какой-либо из указанных категорий: реактивной, клональной или идиопатической. Признаки поражения различных органов и систем могут присутствовать в различных сочетаниях.

*Клинические проявления гиперэозинофилии при поражении внутренних органов:* 1. Сердце: сердечная недостаточность, гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатия, аритмия, перикардиальный выпот – могут возникать вследствие некроза миокарда (в течение недель), вовлечения клапанов, тромбозов (месяцы спустя) и фиброза (конечная стадия) – эндокардит Леффлера и миокардиальный фиброз в поздних стадиях.

2. Нервная система: тромбозы сосудов головного мозга (чаще артериальных), транзиторная ишемия, вызванная тромбоэмболией или формированием локального тромба. Энцефалопатия, в частности когнитивная, и/или центральный парез; периферическая полинейропатия (системная, сенсорная или моторная).

3. Кожа: уртикарная сыпь, ангионевротический отек, зуд, папулезные или узловатые элементы, изъязвления кожи и/или слизистых оболочек.

4. Легкие: хронический, обычно непродуктивный кашель. Иногда может быть гиперактивность бронхов. Некоторые симптомы могут быть вторичными, обусловленными поражением сердца.

5. Пищеварительный тракт: диарея (перемежающаяся или постоянная); различные абдоминальные симптомы; возможно селективное поражение отдельных участков пищеварительного тракта.

6. Ревматологические симптомы: артралгии (чаще крупных суставов); артриты и миалгии. Аутоиммунные феномены чаще всего развиваются при ревматических заболеваниях с эозинофилией.

***Симптомы могут быть от жизнеугрожающих до слабо выраженных, в ряде случаев клинической картины может не быть вообще.*** Увеличение размеров печени, селезенки, лимфатических узлов дает основание сразу направить диагностический поиск в сторону онкогематологического процесса.

Для реактивных эозинофилий нехарактерны такие изменения, как глубокая анемия, тромбоцитопения, миелоцитарный сдвиг в гемограмме, бластоз. При исследовании миелограммы может не быть существенных различий между общим процентом клеток эозинофильного ряда при реактивных и при опухолевых (МПЗ-эо) эозинофилиях. Для МПЗ принципиально превалирование молодых эозинофильных форм.

При гистологическом исследовании трепанобиоптата в случаях реактивных эозинофилий любого генеза соотношение жирового и деятельного костного мозга в норме, эозинофильный росток преимущественно расширен за счет зрелых клеток без подавления других ростков миелопоэза. При МПЗ в костном мозге наблюдается редукция жировой ткани, миелоидная гиперплазия с подавлением эритроидного и мегакариоцитарного ростков, присутствие незрелых эозинофильных форм.

***Основной метод доказательства клональности – молекулярно-генетические методы: FISH и ПЦР.*** ПЦР-диагностика позволяет обнаружить экспрессию сливного гена FIP1L1-PDGFRA у 50% больных с ГЭС. Метод FISH повышает эффективность диагностики, так как, в отличие от ПЦР, не зависит от варианта гена-партнера. Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) выявляет хромосомные аномалии у больных с гиперэозинофилией только в 15% случаев (неопубликованные данные ФГБУ ГНЦ МЗ РФ).

Хромосомные аберрации, выявляемые у больных с гиперэозинофильным синдромом при стандартном цитогенетическом исследовании, обычно ассоциированы с миелоидными заболеваниями.

**1.2. Реактивная эозинофилия**

Причины реактивной эозинофилии могут широко варьировать. При обследовании пациентов в первую очередь необходим тщательный сбор анамнеза, который позволит направить диагностический поиск. Необходимо исключить тканевые паразитозы как наиболее частую причину гиперэозинофилии.

*Причины реактивной эозинофилии:*

1. Инфекции: а) паразитозы, особенно тканевые (описторхоз, трихинеллез, токсокароз, эхинококкоз, филяриоз, аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз); б) хронические инфекции; в) ВИЧ-инфекция; г) период восстановления после бактериальных инфекций.
2. Аллергия: а) атопические заболевания (бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема, крапивница); б) пищевая аллергия; в) лекарственная аллергия (особенно на фоне приема антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов, используемых в ревматологии, противосудорожных и аллопуринола).
3. Заболевания легких: острая и хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония (болезнь Леффлера).
4. Заболевания пищеварительного тракта, ассоциированные с эозинофилией: а) первичный или вторичный эозинофильный эзофагит; б) первичный или вторичный гастроэнтерит, включая целиакию; в) первичный или вторичный колит.
5. Другие причины аутоиммунного, воспалительного или токсического характера:

а) заболевания соединительной ткани (склеродермия, узелковый периартериит, системная красная волчанка и т.д.); б) синдром Черга–Страусс (эозинофильный васкулит); в) эозинофильный фасциит; г) болезнь Кимура (фолликулярная гиперплазия, эозинофильные инфильтраты, пролиферация венул); д) саркоидоз; е) хронический панкреатит; ж) синдром эозинофилии-миалгии.

1. Злокачественные заболевания:

а) лимфопролиферативные заболевания, где эозинофилы не являются частью патологического клона (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, особенно Т-клеточные);

б) солидные опухоли (особенно с метастазами в костный мозг).

Наличие клональных Т-лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом (CD3‑ CD4+), но без признаков лимфопролиферативного заболевания.

1. Эндокринная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).

**1.3. Клональная эозинофилия**

Эозинофилию расценивают как проявление клонального заболевания в случае выявления цитогенетических или молекулярно-генетических маркеров клональности при опухолях миелоидного ряда.

*Диагностические критерии хронического эозинофильного лейкоза (CEL, NOS) включают:*

– увеличение количества бластных клеток более 2% в периферической крови и/или более 5% в костном мозге;

– наличие любых генетических аберраций, кроме перестроек генов PDGFRА, PDGFRВ, FGFR1.

*Диагностические критерии системного мастоцитоза:*

а) основной: множественные очаговые (не менее 15 в агрегате) скопления тучных клеток в трепанобиоптате и/или других биоптатах (кроме кожи);

б) дополнительные:

– обнаружение в миелограмме более 25% тучных клеток с атипичной формой (веретенообразные и др.);

– выявление в биоптатах методом ПЦР D816V-мутации гена с-KIT;

– обнаружение при иммунофенотипировании тучных клеток, экспрессирующих CD2 или CD25;

– повышение концентрации сывороточной триптазы более 20нг/мл.

Для установления диагноза системного мастоцитоза требуется наличие основного и одного из дополнительных, либо трех из четырех дополнительных критериев.

**1.4. Идиопатический гиперэозинофильный синдром**

Идиопатический гиперэозинофильный синдром – диагноз исключения. До его установления должен быть проведен детальный диагностический поиск для того, чтобы отвергнуть все известные возможные причины реактивного процесса и исключить наличие маркеров клональной гиперэозинофилии. При этом, если есть симптомокомплекс, характерный для миелопролиферативного процесса (гепатоспленомегалия, миелоцитарный сдвиг в формуле крови, миелоидная гиперплазия в костном мозге), правомочно рассматривать данный вариант ИГЭС как миелопролиферативный. Выделение миелопролиферативного заболевания из группы ИГЭС важно для выбора терапевтических подходов.

*Критерии диагноза ИГЭС по ВОЗ (2008):*

Общие критерии: – персистирующая эозинофилия не менее 1,5 × 10\*9 /л;

– повышение процента эозинофилов в костном мозге;

– число бластных клеток в крови или костном мозге менее 20%.

*Исключить:*

1. все причины реактивной эозинофилии: а) аллергия; б) паразитозы; в) инфекции; г) заболевания легких; д) васкулиты; е) опухоли (с реактивной эозинофилией): – Т-клеточные лимфомы, включая микоз, синдром Сезари; – лимфома Ходжкина; – острый лимфобластный лейкоз/лимфому.

2. Опухоли, в которых эозинофилы – часть патологического клона:

а) хронический миелолейкоз (Ph’- или BCR/ ABL-позитивный) и другие миелопролиферативные или миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания; б) опухоли с FIP1L1-PDGFRA или другими реаранжировками гена PDGFRA; в) опухоли с t(5;12)(q31-35;p13) или другими реаранжировками гена PDGFRB; г) опухоли с реаранжировками гена FGFR1; д) острый миелобластный лейкоз, включая варианты с inv16(p13q22), t(16;16)(p13;q22).

3. Наличие клональных Т-лимфоцитов с аберрантным иммунофенотипом и аномальной продукцией цитокинов.

4. Наличие критериев диагноза хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (CEL, NOS).

Если нет признаков, перечисленных в пунктах 1 – 4 и есть вовлечение органов, ставят диагноз «идиопатический гиперэозинофильный синдром». Если нет признаков, перечисленных в пунктах 1 – 4 и нет вовлечения органов, ставят диагноз «идиопатическая гиперэозинофилия».

**1.5. Миелопролиферативный вариант ИГЭС**

Миелопролиферативный вариант ИГЭС – это особый вариант, при котором есть симптомокомплекс, характерный для миелопролиферативного процесса: гепатоспленомегалия, миелоцитарный сдвиг в формуле крови, миелоидная гиперплазия в костном мозге. При этом нет бластоза, характерного для CEL NOS, и всеми доступными методами не выявлены патологические клоны. *Миелопролиферативный вариант ИГЭС устанавливается, если:*

– исключены заболевания, сопровождающиеся реактивной эозинофилией;

– не подтверждена клональность;

– не повышено количество бластных клеток в крови и/или костном мозге;

– в трепанобиоптате (в отличие от реактивных эозинофильных процессов) – увеличение клеточности кроветворной ткани, расширение гранулоцитарного ростка с преобладанием клеток эозинофильного ряда. Эритроидный и мегакариоцитарный ростки могут быть не изменены или несколько сужены. В строме костного мозга иногда встречается фиброз;

– увеличены размеры селезенки, печени;

– лейкоцитоз, в особенности, с миелоцитарным сдвигом, базофилия, моноцитоз; может быть анемия, тромбоцитопения.

Необходимо подчеркнуть, что **основной критерий миелопролиферации в данном перечне – это характерные изменения в трепанобиоптате**, так как на начальных этапах заболевания сдвиг до молодых форм в лейкоцитарной формуле, анемия, тромбоцитопения не всегда имеются.

**2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ**

При выявлении в течение 1 месяца в двух и более анализах периферической крови эозинофилии более 0,6 × 10\*9 /л необходимо начать обследование для установления ее причины.

**2.1. Обязательные исследования для исключения реактивной эозинофилии и выявления специфических осложнений (уровень доказательности D)**

– Жалобы, анамнез, объективный статус больного, размеры периферических лимфатических узлов, печени и селезенки (пальпаторно в сантиметрах от края реберной дуги);

– Сбор информации о сопутствующих заболеваниях и сопутствующей терапии; – Клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением уровня тромбоцитов, ретикулоцитов;

– Биохимические показатели крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза;

– Коагулограмма: протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген;

– Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением концентрации IgE;

– Консультация паразитолога;

– Рентгенография грудной клетки;

– Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): печени, селезенки, лимфатических узлов и забрюшинного пространства (почек); средостения с целью выявления увеличенных лимфатических узлов;

– ЭКГ стандартная в 12 отведениях;

– Эхокардиография (Эхо КГ).

**2.2. Исследования для подтверждения диагноза миелопролиферативного заболевания (уровень доказательности A)**

– Морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма);

– Гистологическое исследование биоптата костного мозга (трепанобиопсия);

– Стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга, лимфатических узлов (при их увеличении);

– Для выявления структурных нарушений генов PDGFRА, PDGFRВ, FGFR1 методами ПЦР и/или FISH показано исследование крови и/или костного мозга и лимфатических узлов (при их увеличении). Целесообразно сначала исключить наиболее часто встречающиеся молекулярные аномалии при МПЗ-эо: перестройки гена PDGFRА, которые обнаруживаются в 50 – 80% случаев.

**2.3. Исследования по показаниям (уровень доказательности D)**

– ПЦР крови на наличие мутации V617F гена JAK2 если при ПЦР и FISH не выявлено аномалий генов PDGFRА, PDGFRВ, FGFR1;

– Исследование костного мозга или крови методом FISH на наличие химерного гена BCR-ABL и/или молекулярно-генетическое исследование периферической крови методом качественной ПЦР на наличие BCR-ABL при наличии клинико-лабораторных симптомов, характерных для ХМЛ и неинформативности СЦИ;

– Исключение системного мастоцитоза при выявлении в трепанобиоптате и/или других биоптатах (кроме кожи) множественных скоплений тучных клеток;

– Комплексное обследование для верификации лимфопролиферативных заболеваний при наличии характерных для них симптомов (гистологические исследование биоптатов лимфатических узлов/удаленной селезенки с иммуногистохимическим исследованием, иммунофенотипированием, ПЦР на реаранжировку генов Т- и В-клеточных рецепторов – IgVH, TCR);

– В фазе бластной трансформации МПЗ-эо показаны:

– цитохимическое исследование клеток крови и костного мозга (миелопероксидаза, липиды, PAS-реакция, альфа-нафтилэстераза);

– иммунофенотипирование бластных клеток;

– исследование ликвора: цитологическое, цитохимическое;

– УЗИ брюшной полости, КТ-исследование органов грудной и брюшной полости, малого таза для исключения других опухолей и заболеваний;

– МРТ головного мозга при наличии неврологической симптоматики;

– биопсия органов и патологических новообразований для верификации специфического (эозинофильного) поражения;

– консультации врачей узких специалистов (кардиолога, ревматолога и других);

– HLA-типирование при наличии сиблингов, при их отсутствии поиск HLA-совместимого неродственного донора, для пациентов с: – обнаруженной методом FISH аномалией гена FGFR1; – агрессивным течением гиперэозинофильного синдрома; – резистентностью к иматинибу у молодых больных.

**3. ТЕРАПИЯ МПЗ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И ИГЭС**

**3.1. Лечение МПЗ с эозинофилией (уровень доказательности В)**

Цели современной терапии МПЗ с эозинофилией (МПЗ-эо):

– максимальное подавление пролиферации патологического клона;

– снижение риска прогрессии заболевания;

– предотвращение развития тяжелых специфических осложнений (эндомиокардит, поражение центральной нервной системы, легких), которые значительно ухудшают прогноз заболевания, являясь непосредственной причиной смерти в большинстве случаев.

Патогенетический метод лечения PDGFRA- и PDGFRВ-позитивных МПЗ – таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ (ИТК), в первую очередь иматинибом, эффективность которого при этих заболеваниях приближается к 100%.

Механизм действия иматиниба связан с его способностью ингибировать PDGFRА- и PDGFRВ-тирозинкиназы в составе рецепторов к ростовому фактору, происходящему из тромбоцитов/мегакариоцитов. Для достижения и поддержания ремиссии достаточно концентрации иматиниба в крови, которая создается при PDGFRA+ вариантах заболеваний при приеме 100 мг/сут., а при PDGFRВ+ – 400 мг/сут. Кроме того, ингибирующим действием на PDGFRА- и PDGFRВ-тирозинкиназы также обладают дазатиниб и нилотиниб. FGFR1-позитивные варианты МПЗ-эо характеризуются высокой агрессивностью течения. Единственный вариант лечения, позволяющий надеяться на выздоровление – это трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В последние годы ведутся исследования, направленные на создание ингибиторов тирозинкиназ, специфичных для этой патологии.

**3.2. Лечение миелопролиферативного варианта ИГЭС (уровень доказательности D)**

В качестве 1-й линии терапии миелопролиферативного варианта ИГЭС также целесообразно использовать иматиниб, основываясь на сходном патогенезе заболевания, предполагающем наличие «молекулярных мишеней» препарата, которые, в силу ограниченности технических возможностей, в настоящее время пока неизвестны или недоступны для выявления. Случаи резистентности к иматинибу крайне редки. При ее возникновении варианты консервативной терапии для достижения и поддержания длительной ремиссии при адекватном качестве жизни достаточно ограничены.

Определенным потенциалом обладают препараты интерферона α (ИФН-α), широко использовавшиеся до появления ИТК, в том числе, для достижения цитогенетического ответа (ЦО) (уровень доказательности C).

Применение гидроксимочевины позволяет снизить число эозинофилов, но, как правило, в большей степени – нейтрофилов, эритроцитов и тромбоцитов, что затрудняет подбор адекватной дозы препарата.

Единые схемы полихимиотерапии (ПХТ) не разработаны в связи с редкостью патологии. Применяемые в различных комбинациях при МПЗ/ИГЭС цитостатические препараты (гидроксимочевина, цитозар и др.) также оказывают сдерживающее воздействие на опухолевый клон, но, как правило, сопровождаются гематологической токсичностью. Для быстрого снижения эозинофильного гиперлейкоцитоза и предотвращения тяжелых осложнений можно использовать цитаферез (уровень доказательности D).

Следует подчеркнуть, что при эозинофильных миелопролиферациях (клональные МПЗ с эозинофилией, миелопролиферативный вариант ИГЭС) не показаны глюкокортикостероиды (ГКС), поскольку механизм их действия заключается в подавлении клеточных реакций, в том числе, с участием эозинофилов, но не обусловлен ингибированием лейкозного клона.

**3.3. Тактика ведения пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации (уровень доказательности D)**

После проведения обследования и подтверждения окончательного диагноза ИГЭС, при отсутствии признаков миелопролиферации, а также, симптомов поражения органов, обусловленных гиперэозинофилией, возможно использование тактики активного наблюдения («наблюдай и жди»), что связано с длительным стабильным течением заболевания у подавляющего большинства больных с ИГЭС без развития жизнеугрожающих осложнений. В таких случаях нормализация числа эозинофилов не является основной целью лечения.

Проведение циторедуктивной терапии может сопровождаться серьезными побочными эффектами, поэтому ее назначение всегда должно быть связано с оценкой возможного риска и предполагаемой пользы.

В 20% случаев ИГЭС без признаков миелопролиферации при дальнейшем наблюдении был верифицирован диагноз других заболеваний (в основном, лимфопролиферативных). Также у нескольких больных эозинофилия разрешилась самостоятельно, с течением времени. В таких случаях раннее назначение цитостатиков или глюкокортикостероидов (ГКС) может исказить течение заболевания и затруднить дальнейший диагностический поиск. Поэтому целесообразно рекомендовать *следующий подход в отношении пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации* (уровень доказательности D):

– Стабильное течение без прогрессирования и специфических осложнений: динамическое наблюдение (осмотр по органам и системам, общий анализ крови, коагулограмма, миелограмма, трепанобиопсия, ЭХО КГ, УЗИ ОБП, другие исследования и консультации специалистов – по показаниям – 1 раз в 6 месяцев или по необходимости).

– Отрицательная динамика в течении ИГЭС/специфические осложнения – назначение циторедуктивной терапии (лечение осложнений – раздел 4.4.):

– преднизолон или другие препараты из группы ГКС (режим дозирования от 1мг/кг в сутки до пульсового парентерального введения определяется индивидуально в зависимости от тяжести состояния);

– при отсутствии эффекта от монотерапии ГКС возможно добавление гидроксимочевины в индивидуально подобранных дозах.

**3.4. Специфические осложнения при гиперэозинофилии**

Адекватная циторедуктивная терапия – основной метод профилактики и борьбы с прогрессированием уже имеющихся осложнений.

*Наиболее тяжелые осложнения гиперэозинофилии:*

1– Поражение сердца (фибропластический эндокардит).

Первые доклинические признаки специфического поражения сердца выявляются при эхокардиографии. ЭХО КГ необходимо выполнять всем пациентам с эозинофилией на этапе первичной диагностики и повторять в динамике при неэффективности терапии (сохранении эозинофилии). Выявляются: утолщение стенок желудочков, межжелудочковой перегородки, укорочение створок клапанов, наиболее часто – задней створки митрального, с возникновением регургитации. Со временем развивается фиброз и рестриктивная кардиопатия с тяжелой с недостаточностью кровообращения;

2 – Поражение головного мозга токсического генеза, обусловленное дегрануляцией эозинофилов с выделением нейротоксичных белков (эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин), вызывающих демиелинизацию. Поражение головного мозга как токсического, так и ишемического генеза, как правило, многоочаговое. Для выявления его распространенности наиболее оптимально использование МРТ;

3 – Гиперкоагуляционный синдром с тромбоэмболическими осложнениями, в том числе, ишемическими инсультами головного мозга. Наличие клинических проявлений тромбозов и тромбоэмболий требует назначения прямых антикоагулянтов – гепарина в дозе 24000 МЕ/сутки или препаратов низкомолекулярного гепарина (эноксапарин, фраксипарин, далтепарин). В целом, тактика не отличается от общепринятой при острых тромбозах. Для предотвращения прогрессирования имеющихся и развития новых осложнений основная задача – снижение числа эозинофилов в циркуляции, т.е. подбор эффективной циторедуктивной терапии. При необходимости быстрого уменьшения клеточной массы в циркуляции может применяться лейкоферез.

**4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИМАТИНИБА**

При PDGFRA- и PDGFRB-позитивных МПЗ снижения эозинофильного гиперлейкоцитоза позволяет добиться применение иматиниба, при постоянном воздействии которого происходит редукция опухолевого клона (уровень доказательности В). Достижение полного гематологического, цитогенетического и молекулярного ответов (ПГО, ПЦО, ПМО) при постоянной терапии иматинибом – это благоприятный прогностический признак длительной выживаемости без прогрессирования заболевания. Для лечения МПЗ-эо/ИГЭС в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован один лекарственный препарат из группы ИТК– иматиниб.

**Препараты иматиниба**

– Гливек® № ЛСР N013241/01, “Novartis Pharma”, Швейцария; Генфатиниб® № ЛСР-008978/10, “Laboratory Tuteur S.A.C.I.F.I.A.”, Аргентина;

– Филахромин® ФС ЛП 001694-030512, ЗАО «Ф – Синтез», Россия;

– Имаглив®; № ЛС-001574, 2012-11-19, “Sandoz d.d.”, Словения;

– Иматиб®; № ЛП-002040, 2013-04-10, «ДЕКО компания», Россия;

– Иматиниб-Тева®; № ЛП-001862, 2012-09-28, “Teva”, Израиль;

– Неопакс®; № ЛП-002019, 2013-03-01, «КРКА-Рус», Россия.

Иматиниб – ингибитор тирозинкиназ с относительной селективностью в отношении BCR/ABL-тирозинкиназы, также способен ингибировать с-KIT, PDGFR-киназную активность.

Выпускается в виде таблеток по 50 мг, 100 мг и 400 мг, капсул по 50 и 100 мг (Гливек), капсул по 50 и 100 мг (Филахромин), таблеток по 100 мг и 400 мг (Генфатиниб), таблеток по 100 и 400 мг (Имаглив), капсул по 50 и 100 мг (Иматиб), капсул по 100 и 400 мг (Иматиниб-Тева), капсул по 50, 100, 200 и 400 мг (Неопакс).

**4.1. Режим дозирования и мониторинг эффективности терапии иматинибом**

Режим приема иматиниба – ежедневно, длительно. Препарат следует принимать во время еды, запивая стаканом воды. Абсолютных противопоказаний для использования иматиниба нет, но его следует применять с осторожностью у пациентов с удлиненным интервалом QT, а также с клинически выраженной сердечной недостаточностью, дисфункцией левого желудочка, аритмиями.

Для оценки эффективности терапии иматинибом необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей. Результаты терапии оценивают по данным гематологического и молекулярного/цитогенетического исследования. Первоначальная доза иматиниба при FIP1L1-PDGFRA-позитивном МПЗ составляет 100 мг/сутки. При этом варианте заболевания в абсолютном большинстве случаев наблюдается быстрый и полный ответ, как правило, в течение первого месяца лечения. Исчезновение транскрипта FIP1L1-PDGFRA, т.е. наступление молекулярной ремиссии, также регистрируется в ранние сроки от начала терапии – в основном на 2 – 4-м месяце. Тем не менее в связи с риском рецидива заболевания больные нуждаются в постоянном приеме препарата, даже после достижения ПМО.

Основным подтверждением эффективности проводимой терапии остаются полный клинико-гематологический и цитогенетический/молекулярный ответы, при получении которых безрецидивная выживаемость приближается к 100%.

В случае, если генетические аномалии не верифицированы (при миелопролиферативном варианте ИГЭС или при CEL NOS), для оценки эффективности лечения необходимо учитывать данные трепанобиопсии и клинико-лабораторные изменения.

При эффективности терапии иматинибом первым признаком является быстрая нормализация числа эозинофилов периферической крови. В большинстве случаев это происходит в первые 1 – 3 недели лечения. Как правило, в эти же сроки нормализуется концентрация лейкоцитов, исчезают из формулы незрелые клетки. Сроки наступления ПМО отражают общую быструю динамику ответа и составляют до 4 месяца терапии.

Сохраняющаяся более 3 недель эозинофилия свыше 1 х 10\*9/л, либо появление в любые сроки признаков прогрессии заболевания, являются показанием к повышению дозы иматиниба (уровень доказательности D):

– при начальной дозе 100 мг/сут. до 400 мг/сут.;

– при начальной дозе 400 мг/сут до 600 мг/сут.

При отсутствии в последующие 2 нед. положительной динамики со стороны эозинофилии или продолжающемся ухудшении течения заболевания в целом можно констатировать резистентность к препарату.

**4.2. Тактика при резистентности или непереносимости иматиниба**

Случаи развития резистентности при PDGFRА- и PDGFRВ-позитивных МПЗ редки. При ее возникновении, а также в случае непереносимости иматиниба, возможно применение следующих методов терапии:

– алло-ТГСК; – ИФНα;

– гидроксимочевина; – полихимиотерапия (ПХТ).

В случаях резистентности или при непереносимости иматиниба назначают препараты ИФН-α (Интрон, Роферон, Реаферон), поскольку до появления возможности таргетного воздействия на патологический клон лишь эти препараты позволяли получить цитогенетический ответ. Оптимальным режимом считается подкожное введение в дозе 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Для лечения в амбулаторных условиях можно также применять гидроксимочевину (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) как в монорежиме, так и в сочетании с препаратами ИФН-α. Стартовая доза препарата подбирается индивидуально.

При резистентном или прогрессирующем течении заболевания со сдерживающей целью могут применяться те же препараты и схемы ПХТ, что и для лечения Ph’-позитивного ХМЛ: курсы малых доз цитозара, «7 + 3», «5+2», AVAMP и др., однако решение об их назначении при МПЗ-эо должно приниматься в каждом случае индивидуально.

**4.3. Нежелательные явления терапии иматинибом**

Для сохранения принципа максимального и постоянного воздействия на опухолевый клон важно свести к минимуму побочные эффекты терапии, учитывая необходимость длительного приема препарата. Опыт ведения пациентов с нежелательными явлениями на фоне приема иматиниба при МПЗ с эозинофилией в литературе практически не представлен. В данных рекомендациях ориентировались на тактику коррекции нежелательных явлений, разработанную для лечения ХМЛ. В связи с тем, что в большинстве случаев МПЗ-эо (PDGFRA-позитивное МПЗ) требуется меньшая доза препарата по сравнению с ХМЛ, вероятность развития токсичности небольшая.

Токсичность терапии на фоне применения иматиниба можно разделить на гематологическую и негематологическую.

При рецидивах нежелательных явлений возникает необходимость снижения дозы иматиниба.

*Гематологическая токсичность*

К побочным эффектам лечения относится снижение показателей крови: содержания гемоглобина, нейтропения, тромбоцитопения (с риском развития соответствующих синдромов). Анемия любой степени не является показанием к прерыванию терапии. Показано дополнительное обследование больного для исключения других причин анемии, с учетом клинической ситуации. При клинически значимых проявлениях анемического синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитной массы (уровень доказательности А). При нейтропении и тромбоцитопении 1 – 2-й степени снижения дозы и перерывов в лечении не требуется (уровень доказательности А). При 3 – 4-й степени нейтропении и/или тромбоцитопении показана временная отмена иматиниба с контролем клинического анализа крови 1 раз в неделю (уровень доказательности А). После восстановления абсолютного числа нейтрофилов до концентрации более 1,0 × 10\*9/л, тромбоцитов более 50 × 10\*9/л возобновить терапию (уровень доказательности А):

*Негематологическая токсичность*

При возникновении негематологической токсичности следует дифференцировать побочные эффекты терапии от возможных клинических проявлений сопутствующих заболеваний. Для минимизации явлений токсичности требуется адекватная симптоматическая терапия.

Непереносимость возможно констатировать при длительном (более 2 – 3 месяцев) сохранении явлений токсичности 2-й степени при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности 3 – 4-й степени. Непереносимость терапии – это показание к отмене иматиниба.

*Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности Рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической токсичности (уровень доказательности А).*

**Тошнота.** При ее развитии следует избегать приема иматиниба натощак, рекомендовать принимать с приемом пищи, запивать большим количеством воды. Последний прием иматиниба должен быть не позднее, чем за 2 ч до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе. Если токсичность составляет 2-ю степень и более, то целесообразно назначение антиэметических препаратов: церукал, ондансетрон и др. Однако следует учитывать, что противорвотные средства могут удлинять интервал QT.

**Задержка жидкости с развитием отеков.** Рекомендовано ограничить прием соли в рационе, уменьшить объем употребляемой жидкости. В более тяжелых случаях назначают диуретики, препараты подбирают индивидуально.

**Мышечные спазмы.** Чаще встречается в начале терапии, но может быть и очень длительным. Спазмы (чаще икроножных мышц, мышц стопы) возникают, как правило, в ночное время, после физической нагрузки. Для их устранения необходимо восполнение дефицита минералов (калий, кальций, магний, фосфор). При выраженных проявлениях токсичности (3 – 4-й степени) возможен перерыв в приеме на 3 – 5 дней, временное снижение дозы препарата.

**Боли в костях и суставах.** Обычно возникают в начале лечения, частота их уменьшается через 1 – 2 месяца терапии. Кратковременный (на 3 – 5 дней) перерыв в приеме препарата и короткий курс нестероидных противовоспалительных препаратов могут купировать эти явления.

**Кожные высыпания.** Обычно купируются при назначении антигистаминных препаратов, хлорида кальция и/или при местной обработке кортикостероидными мазями. При более выраженном дерматите возникает необходимость прерывать прием иматиниба и назначать системные кортикостероиды, например, преднизолон в дозе 1 мг/кг per os с постепенной редукцией дозы до 20 мг/сут.

**Диарея.** Купируется диетой с исключением продуктов, усиливающих моторику кишечника, назначением симптоматических антидиарейных средств (абсорбенты, лоперамид).

**Гепатотоксичность.** Повышение уровня печеночных трансаминаз может наступить в различные сроки после начала лечения иматинибом. Необходимо исключить наличие вирусного гепатита, отменить потенциальные гепатотоксины (алкоголь, консервы, лекарственные препараты с гепатотоксичным действием). Также применяют гепатопротекторы (гептрал, урсофальк) внутрь, в тяжелых случаях – внутривенно в сочетании с мероприятиями дезинтоксикации. В тяжелых случаях возможно назначение преднизолона в дозе 60 – 50 – 40 мг/сут. в течение 3 – 5 дней. При сохраняющейся гепатотоксичности 2-й степени после ее разрешения дозу препарата целесообразно временно снизить.

**Постепенное увеличение массы тела.** Оно может быть обусловлено задержкой жидкости. Больных с избыточной массой тела необходимо предупреждать о возможности ее увеличения при приеме иматиниба и рекомендовать ограничение соли, низкокалорийную диету и увеличение физических нагрузок.

**Удлинение интервала QTcF.** Иматиниб способен удлинять длительность интервала QT. При значительном удлинении QT (более 480 мс), существует риск развития жизнеугрожающей аритмии (пируэтной тахикардии). При оценке интервала QT следует обязательно использовать скорректированные (с учетом ЧСС) значения, например, QTcF (QT, корригированный по методу Fridericia). Случаи удлинения QTcF встречаются крайне редко – менее чем у 1% больных. До начала лечения ИТК следует, по возможности, исключить факторы, также влияющие на удлинения данного интервала. Следует помнить о существовании врожденного удлинения QT, что требует особого внимания к таким больным при лечении ИТК.

**Гипофосфатемия.** Встречается при терапии всеми ИТК, как правило, клинически незначима (низкая степень, быстрая нормализация). Рекомендована диета с увеличением в рационе богатых фосфором молочных и рыбных продуктов, сокращением глюкозы; назначение внутрь препаратов, содержащих фосфаты (остеогенон, витрум, пищевые добавки).

**Гипокальциемия.** Рекомендована диета с включением продуктов с повышенным содержанием кальция, уменьшение потребления углеводов. При необходимости – назначение препаратов кальция внутрь.

**Гипомагниемия, гипокалиемия.** Учитывая опасность удлинения интервала QT при дефиците этих электролитов, требуется коррекция в виде назначения комбинированных препаратов калия и магния (панангин, аспаркам) внутрь; при изолированной гипомагниемии – препараты магния – магнерот внутрь, при тяжелом дефиците – магния сульфат внутривенно, при тяжелой изолированной гипокалиемии – калия хлорид 4% или панангин внутривенно.

**4.4. Лекарственные взаимодействия при терапии иматинибом**

Метаболизм иматиниба осуществляется преимущественно в печени с участием ферментов, относящихся к системе цитохрома p450; в основном через CYP3A4, в меньшей степени – другими его изоформами, такими, как CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9. Одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома p450, может приводить к изменению концентрации как иматиниба, так и принимаемого совместно лекарства, что следует учитывать в клинической практике.

Если больной принимает одновременно несколько препаратов в качестве сопутствующей терапии, и при этом наблюдается неэффективность лечения либо тяжелая токсичность терапии, можно заподозрить наличие лекарственных взаимодействий, влияющих на концентрацию иматиниба в крови. Поэтому с целью максимальной эффективности терапии при возникновении или утяжелении токсичности важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, влияющих на активность цитохрома p450, отдавая предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При наличии выраженной токсичности или недостаточном ответе на лечение с целью исключения возможных межлекарственных взаимодействий при приеме лекарственных препаратов по поводу сопутствующих заболеваний целесообразно определение концентрации иматиниба в плазме (сыворотке) крови. Грейпфрутовый сок, например, также ингибирует данный фермент, поэтому больных следует предупредить о необходимости избегать его употребление.

Кроме того, как отмечено выше, иматиниб потенциально может удлинять интервал QT. В связи с этим не рекомендовано его применение одновременно с другими препаратами, влияющими на удлинение интервала QT.

**Выводы.**

Идиопатический гиперэозинофильный синдром проявляется высокой эозинофилией с поражением различных органов и систем (сердца, легких, пищеварительного тракта, нервной системы, кожи, суставов, мышц). Причем признаки поражения различных органов и систем могут присутствовать в различных сочетаниях и составлять сложную клиническую картину.

При миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) эозинофилия может иметь как реактивный, так и клональный характер.

Для определения вида патологического процесса проводится комплексное исследование, в том числе – исследование клеточного материала на принадлежность единому генетическому клону. Основной способ доказательства клональности – молекулярно-генетические методы: FISH и ПЦР. Если после их применения не удается выявить никаких клональных процессов (при обязательном проведении молекулярного исследования), а также заболеваний, сопровождающихся реактивной эозинофилией, диагноз формулируется как идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС).

Общие критерии установления диагноза ИГЭС:

– персистирующая эозинофилия не менее 1,5 × 109 /л;

– повышение процента эозинофилов в костном мозге;

– число бластных клеток в крови или костном мозге менее 20%.

Патогенетический метод лечения PDGFRA- и PDGFRВ-позитивных МПЗ и 1-я линия терапии миелопролиферативного варианта ИГЭС – применение ИТК в качестве таргетной терапии (на основании сходного патогенеза заболеваний, предполагающем наличие «молекулярных мишеней»), в первую очередь иматиниба, эффективность которого при этих заболеваниях приближается к 100%. В некоторых случаях возможно применение препаратов интерферона альфа, гидроксимочевины. В случае FGFR1-позитивного варианта МПЗ с эозинофилией, характеризующегося высокой агрессивностью течения, существует еще один вариант лечения, дающий надежду на выздоровление – это трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Для достижения оптимального результата лечения ГЭС необходима симптоматическая терапия в соответствии с индивидуально разработанными схемами лечения.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГКС – глюкокортикостероиды

ИГЭС – идиопатический гиперэозинофильный синдром

ИЛ-5 – интерлейкин 5

ИТК – ингибиторы тирозинкиназ

ИФНα – интерферон-альфа

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

МПЗ-эо – миелопролиферативные заболевания с эозинофилией

ПГО – полный гематологический ответ

ПМО – полный молекулярный ответ

ПХТ – полихимиотерапия ПЦО – полный цитогенетический ответ

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СЦИ – стандартное цитогенетическое исследование

ХМЛ – хронический миелолейкоз

ЭХО КГ – эхокардиография

FGFR1 – ген, кодирующий синтез рецептора к ростовому фактору, продуцируемому фибробластами

FISH – флюоресцентная гибридизация

NCCN – Национальная онкологическая сеть Соединенных Штатов Америки

NCI CTCAE – шкала токсичности Национального института Рака Канады

PDGFRA – ген, кодирующий синтез α-цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами

PDGFRВ – ген, кодирующий синтез β-цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами

Ph’ – филадельфийская хромосома

**СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Национальные клинические рекомендации. Диагностика и лечение миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома (2014 г.). Гематология и трансфузиология. 2016; © КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016 УДК 616.419-06:616.155.35-008.61-07-08

Туркина А.Г., Немченко И.С., Челышева Е.Ю., Гусарова Г.А., Хорошко Н.Д., Абдулкадыров К.М., Голенков А.К., Горячева С.Р., Зарицкий А.Ю., Ковригина А.М., Куцев С.И., Ломаиа Е.Г., Мартынкевич И.С., Меликян А.Л., Обухова Т.Н., Поспелова Т.И., Шуваев В.А.

1. Немченко И.С., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Соколова М.А., Кохно А.В., Марголин О.В. и др. FIP1L1‑PDGFRα-позитивное миелопролиферативное заболевание с гиперэозинофилией: клиническая характеристика и возможности патогенетической терапии. *Терапевтический архив*. 2005; 7: 90–2.

3. Дягилева О.А., Сысоева Е.П., Хорошко Н.Д., Захарова А.В., Семенова Е.А., Кобзев Ю.Н. и др. Бластный криз в исходе миелопролиферативного варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома*. Гематология и трансфузиология.* 2000; 45(2): 37–42.

4. Абдулкадыров К.М. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. *Рекомендации по диагностике и терапии* *хронического миелолейкоза.* СПб. – М.; 2013.

5. Воробьев А.И. Абдулкадыров К.М., Хорошко Н.Д. *Диагностика и терапия хронического миелолейкоза*. М.; 2011.

6. Рукавицын О.А. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.

7. NMPN Study Group (2012). Available at: http://www.nordicmpd.org (accessed September 2012).

8. Bain B.J. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. *Haematologica*. 2010; 95(5): 696–8. doi:10.3324/haematol.2009.021675.

9. Klion A.D. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders. ASH Education Book. 2011; 2011(1): 257-63. doi:10.1182/asheducation-2011.1.257.

10. Havelange V., Demoulin J.B. Review of current classification, molecular alterations, and tyrosine kinase inhibitor therapies in myeloproliferative disorders with hypereosinophilia. *J. Blood Med*. 2013; 4: 111– 21. doi: 10.2147/JBM.S33142.

11. Baccarani M., Cilloni D., Rondoni M., Ottaviani E., Messa F., Merante S., et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR –positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica.* 2007; 92(9): 1173–9. doi:10.3324/haematol.11420.

12. Gotlib J., Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFRA: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia.* 2008; 22(11): 1999–2010. doi:10.1038/ leu.2008.287.

13. David M., Cross N.C.P., Burgstaller S., Chase A., Curtis C., Dang R., et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion gene-positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood*. 2007; 109(1): 61–4. doi:10.1182/blood-2006-05-024828.

14. Jackson C.C., Medeiros L.J., Miranda R.N. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum. Pathol*. 2010; 41(4): 461–76. doi: 10.1016/j.humpath.2009.11.003.

15. Chase A., Bryant C., Score J., Cross N.C. Ponatinib as targeted therapy for *FGFR1* fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica.* 2013; 98(1): 103–6. doi:10.3324/haematol.2012.066407.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…………………………………………………………………………..4

1. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ

1.1. Клинические проявления при гиперэозинофилии............................................6

1.2. Реактивная эозинофилия......................................................................................7

1.3. Клональная эозинофилия.....................................................................................8

1.4. Идиопатический гиперэозинофильный синдром..............................................9

1.5. Миелопролиферативный вариант ИГЭС............................................................9

2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ

2.1. Обязательные исследования для исключения реактивной эозинофилии и выявления специфических осложнений..................................................................10

2.2. Исследования для подтверждения диагноза миелопролиферативного заболевания................................................................................................................11

2.3. Исследования по показаниям............................................................................11

3. ТЕРАПИЯ МПЗ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И ИГЭС

3.1. Лечение МПЗ с эозинофилией..........................................................................12

3.2. Лечение миелопролиферативного варианта ИГЭС.........................................12

3.3. Тактика ведения пациентов с ИГЭС

без признаков миелопролиферации ..................................................................13

3.4. Специфические осложнения при гиперэозинофилии.....................................14

4. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИМАТИНИБА

4.1. Режим дозирования и мониторинг эффективности

терапии иматинибом...........................................................................................15

4.2. Тактика при резистентности или непереносимости иматиниба....................16

4.3. Нежелательные явления терапии иматинибом................................................17

4.4. Лекарственные взаимодействия при терапии иматинибом............................20

ВЫВОДЫ…………………………………………………………………………...21

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ………………………………………………………...22

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ...................................................23