

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ
И ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНОГО СИНДРОМА**

Рекомендации утверждены
на II Конгрессе гематологов России
(апрель 2014г)

2014 г.

Коллектив авторов под руководством академика В.Г.Савченко

Авторы и эксперты:

Туркина А.Г.¹, Немченко И.С.¹, Чельшева Е.Ю.¹, Гусарова Г.А.¹, Хорошко Н.Д.¹,
Абдулкадыров К.М.², Голенков А.К.³, Горячева С.Р.¹, Зарицкий А.Ю.⁴, Ковригина А.М.¹, Куцев
С.И.⁵, Ломайя Е.Г.⁴, Мартынкевич И.С.², Меликян А.Л.¹, Обухова Т.Н.¹, Поспелова Т.И.⁶, Шуваев
В.А.²

¹ ФГБУ «Гематологический Научный центр» Минздрава России, г.Москва

² ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и
трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г.Санкт-
Петербург

³ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический
институт им. Н.Ф.Владимирского», г.Москва

⁴ ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, г.Санкт-Петербург

⁵ ФГБУ "Медико-генетический научный центр" РАМН, г.Москва

⁶ ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г.Новосибирск

Клинические рекомендации рассмотрены на Совещании научно-
исследовательской группы гематологических центров России и заседании
Профильной комиссии по гематологии (ноябрь 2013г)

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
1. МЕТОДОЛОГИЯ	7
1.1. Методология сбора доказательств	7
1.2. Методология разработки рекомендаций	8
1.3. Методология валидации рекомендаций	9
2. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ.....	9
2.1 Клинические проявления при гиперэозинофилии	9
2.2. Реактивная эозинофилия	10
2.3 Клональная эозинофилия	11
2.4 Идиопатический гиперэозинофильный синдром.....	12
2.5 Миелопролиферативный вариант ИГЭС.....	13
3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ.....	14
3.1 Обязательные исследования для исключения реактивной эозинофилии и выявления специфических осложнений.....	14
3.2 Исследования для подтверждения диагноза миелопролиферативного заболевания ..	15
3.3 Исследования по показаниям.....	15
4. ТЕРАПИЯ МПЗ с эозинофилией и ИГЭС	16
4.1 Лечение МПЗ с эозинофилией.....	16
4.2 Лечение миелопролиферативного варианта ИГЭС	16
4.3 Тактика ведения пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации.....	17
4.4 Специфические осложнения при гиперэозинофилии	17
5. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИМАТИНИБА.....	18
5.1 Режим дозирования и мониторинг эффективности терапии иматинибом	19
5.2 Тактика при резистентности или непереносимости иматиниба.....	21
5.3 Нежелательные явления терапии иматинибом	22
5.4 Лекарственные взаимодействия при терапии иматинибом	25
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	26
Приложение 1. Список препаратов, ингибиторов или индукторов цитохрома P450	26
Приложение 2. Препараты, удлиняющие интервал QT.....	27
Приложение 3. Критерии токсичности NCI CTCAE v4.0 (избранное).....	28
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	32

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

алло-ТГСК	- аллогенная трансплантация 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
ИФ- α	- интерферон-альфа
МПЗ	- миелопролиферативные заболевания
МПЗ-эо	- миелопролиферативные заболевания с эозинофилией
ПГО	- полный гематологический ответ
ПМО	- полный молекулярный ответ
ПХТ	- полихимиотерапия
ПЦО	- цитогенетический ответ
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РКИ	- рандомизированные контролируемые исследования
СЦИ	- стандартное цитогенетическое исследование
ХМЛ	- хронический миелолейкоз
ЭХО КГ	- эхокардиография
<i>FGFR1</i>	- ген, кодирующий синтез рецептора к ростовому фактору, продуцируемому фибробластами
FISH	- флуоресцентная гибридизация
NCCN	- Национальная онкологическая сеть Соединенных Штатов Америки
NCI CTCAE	- шкала токсичности Национального института Рака Канады
<i>PDGFRA</i>	- ген, кодирующий синтез α -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами
<i>PDGFRB</i>	- ген, кодирующий синтез β -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами
Ph'	- филадельфийская хромосома

ВВЕДЕНИЕ

Повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более $0,6 \times 10^9/\text{л}$ называют эозинофилией, а более $1,5 \times 10^9/\text{л}$ — гиперэозинофилией или большой эозинофилией крови.

Частота встречаемости гиперэозинофилии недостаточно изучена. С одной стороны, есть информация о том, что в общей клинической практике почти у 7% больных может быть выявлена эозинофилия при выполнении анализов крови [1]. В то же время заболеваемость миелопролиферативным вариантом гиперэозинофильного синдрома, скорректированная по возрасту, в США составляет 0,036 на 100 000 взрослого населения [1]. При этом авторы подчеркивают, что даже применение популяционных исследований и многолетняя фиксация таких случаев в обширных базах данных вряд ли отражает истинную картину, что связано как со сложностями диагностики, так и с появлением все новых форм в классификации гиперэозинофилии, и изменением способов кодирования в базе данных по новым случаям.

Значительная часть гиперэозинофилий имеет реактивный характер и сопровождается гельминтозы, аллергические реакции немедленного типа, васкулиты (синдром Черга-Страусс), солидные опухоли. Это поликлональный процесс, регулируемый эозинофилопоэтическими цитокинами, которые стимулируют пролиферацию эозинофилов и их предшественников.

Гиперэозинофилия является реактивной и при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфоме Ходжкина, Т-клеточных и В-клеточных лимфомах. Выделяют также вариант реактивного гиперэозинофильного синдрома, вызванного неопухолевой экспансией клональных Т-лимфоцитов с aberrантным фенотипом (CD3-CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5 (ИЛ5), являющийся основным эозинопоэтическим цитокином [2]. Этот вариант следует дифференцировать от гемобластозов, в основе которых лежит 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 характер. Клональность можно подтвердить выявлением генетических маркеров *PDGFRA* (ген, кодирующий синтез α -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами), *FGFR1* (ген, кодирующий синтез рецептора к ростовому фактору, продуцируемому фибробластами), *JAK2*, *BCR-ABL*.

Настоящий прорыв в диагностике МПЗ, протекающих с эозинофилией, был сделан в 2003 году, когда у нескольких больных с гиперэозинофильным синдромом был выявлен слитный ген *FIP1L1-PDGFRB* как следствие интерстициальной делеции фрагмента длинного плеча 4 хромосомы (del 4(q12)). Выявление этого маркера стало основой установления диагноза клонального миелопролиферативного заболевания. Подтвердить наличие del 4(q12) при стандартном цитогенетическом исследовании невозможно в связи с ее небольшим размером, поэтому диагностика основывается на обнаружении экспрессии слитного гена *FIP1L1-PDGFRB* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или делеции фрагмента *CHC2* хромосомы 4 методом FISH [3]. Среди всех клональных МПЗ, протекающих с эозинофилией, вариант с маркером *FIP1L1-PDGFRB* является наиболее частым [4-9].

Другой вариант клонального МПЗ с эозинофилией связан с вовлечением гена *PDGFRB*, кодирующего синтез β -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами. Сейчас известно порядка 10 вариантов его вовлечения в различные транслокации, но в подавляющем большинстве встречается химерный ген *ETV6-PDGFRB* как следствие транслокации t(5;12)(q31-33;p13). Эозинофилия при этом

заболевании не всегда присутствует; может отмечаться и моноцитоз, в связи с чем может быть установлен диагноз «хронический миеломоноцитарный лейкоз» [4-7, 10].

Еще одна нозологическая форма МПЗ-эо связана с вовлечением гена *FGFR1*, кодирующего синтез рецептора ростового фактора фибробластов. Наиболее часто встречающиеся при этом транслокации - t(8;13)(p11;q12), t(8;9)(p11;q34), t(6;8)(q27;p11). Полномка гена *FGFR1* приводит к развитию патологии, описываемой в литературе как «стволовоклеточный лейкоз-лимфома». Этот молекулярный маркер выявляется у представителей и миелоидного, и лимфоидного ряда. При этом может диагностироваться как миелопролиферативное заболевание с эозинофилией, так и Т-лимфобластная лимфома в сочетании с миелоидной гиперплазией в костном мозге и эозинофилией. Процесс отличается крайне агрессивным течением с быстрой трансформацией в острый, чаще миелобластный, лейкоз [4-7, 11, 12].

Таким образом, в настоящее время выделяют три ключевых гена, аномалии которых выявляются при МПЗ с эозинофилией: *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*. В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2008 года в раздел миелопролиферативных заболеваний включены три новые нозологические формы: «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *PDGFRA*»; «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *PDGFRB*»; «миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *FGFR1*» [13].

В случае выявления других генетических аномалий (не включающих эти три гена), согласно классификации ВОЗ 2008г., 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 aberrации не обнаружены всеми доступными в настоящее время методами, но имеется повышение числа бластов (более 2% в крови и/или более 5% - в костном мозге) [13].

Таким образом, для установления причины эозинофилии требуется комплексная диагностика с использованием различных методов исследования. Если не удастся 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 [14]:

а) повышение числа эозинофилов свыше 1.5×10^9 /л продолжительностью более 6 месяцев;

б) причина эозинофилии не установлена;

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

ИГЭС является диагнозом исключения, и лишь 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 [15-17], включая и представителей ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, рассматривают данный вариант ИГЭС как миелопролиферативный. По нашему мнению, выделение миелопролиферативного варианта из группы ИГЭС крайне важно для выбора терапевтических подходов.

В последнее десятилетие эффективность терапии *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных МПЗ приближается к 100%, что связано с новыми возможностями прицельного (таргетного) воздействия на опухолевый клон – а именно применением ингибиторов тирозинкиназ (ИТК). Существенно улучшился прогноз при этих заболеваниях – увеличилась продолжительность жизни, снизилась частота развития тяжелых специфических осложнений.

Разработка данных рекомендаций продиктована необходимостью унификации подхода к диагностике и лечению МПЗ-эо, что может помочь врачам, как правило, редко сталкивающимся с данной патологией. Настоящие клинические рекомендации представляют протокол, включающий дифференциальную диагностику заболеваний, протекающих с эозинофилией, а также рекомендации по терапии МПЗ-эо и идиопатического гиперэозинофильного синдрома (ИГЭС). Основой предложенных подходов явился более чем 30-летний опыт в диагностике и лечении заболеваний с эозинофилией, накопленный в ФГБУ ГНЦ. В целях улучшения диагностики этих заболеваний в ФГБУ ГНЦ расширена лабораторная база – стало возможным верифицировать аномалии генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 методом FISH. Кроме того, даны практические рекомендации коррекции осложнений заболеваний.

1. МЕТОДОЛОГИЯ

1.1. Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях;
Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованные для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляет не менее 10 лет.

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных проспективных исследований.

Методы, использованные для качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости доказательств в соответствии с рейтинговой схемой доказательств (табл.1).

Таблица 1.

Рейтинговая схема для оценки силы доказательств [18].

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические обзоры или РКИ
1-	Мета-анализы, систематические обзоры или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с отсутствием или очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и высокой вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и

	средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

1.2. Методология разработки рекомендаций

Описание методики анализа доказательств и разработки рекомендаций:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в соответствии ее принципам доказательной медицины. Результат изучения влиял на уровень доказательности, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение фокусировалось на особенностях дизайна исследования, которые оказывали существенное влияние на качество результатов и выводов.

С целью исключения влияния субъективных факторов каждое исследование оценивалось независимо, как минимум двумя независимыми членами авторского коллектива. Различия в оценке обсуждались на совещаниях рабочей группы авторского коллектива данных рекомендаций.

На основании анализа доказательств последовательно были разработаны разделы клинических рекомендаций с оценкой силы в соответствии с рейтинговой схемой рекомендаций (табл.2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (табл.2)

Таблица 2.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций [18].

Уровни доказательств	Описание
А	Рекомендации основаны: по меньшей мере, на одном мета-анализе, систематическом обзоре или РКИ, оцененных как 1++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих устойчивость результатов или группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 1+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов
В	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2++, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 1++ или 1+
С	Рекомендации основаны: на группе доказательств, включающих результаты исследований, оцененных как 2+, напрямую применимых к целевой популяции и демонстрирующих общую устойчивость результатов

	или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2++
D	Рекомендации основаны на доказательствах уровня 3 или 4 или экстраполированных доказательств из исследований, оцененных как 2+

Индикаторы доброкачественной клинической практики (Good Practice Points – GPPs):

Доброкачественная практика рекомендаций основывается на квалификации и клиническом опыте авторского коллектива.

1.3. Методология валидации рекомендаций

Методы валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание методики валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, насколько качественно интерпретированы доказательства и разработаны рекомендации. Также была проведена экспертная оценка изложения рекомендаций и их доступности для понимания.

Рекомендации обсуждены и одобрены ведущими специалистами профильных Федеральных центров РФ.

Замечания и комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались авторским коллективом, и были внесены изменения и дополнения в текст рекомендаций.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ

2.1 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 (таблица 3). Симптомы могут быть от жизнеугрожающих до слабо выраженных, в ряде случаев клинической картины может не быть вообще.

Таблица 3.

Клинические проявления гиперэозинофилии при поражении внутренних органов

Орган	Симптомы
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

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
Кожа	Уртикарная сыпь, ангионевротический отек, зуд, папулезные или узловатые элементы, изъязвления кожи и/или слизистых оболочек
Легкие	Хронический, обычно непродуктивный кашель. Иногда может быть гиперактивность бронхов; некоторые симптомы могут быть вторичными, обусловленными поражением сердца
Желудочно-кишечный тракт	Диарея, перемежающаяся или постоянная; различные абдоминальные симптомы; возможно селективное поражение отдельных участков желудочно-кишечного тракта
Ревматологические симптомы	Артралгии, чаще крупных суставов; артриты и миалгии. Аутоиммунные феномены чаще всего развиваются при ревматических заболеваниях с эозинофилией

Увеличение размеров печени, селезенки, лимфатических узлов дает основание сразу направить диагностический поиск в сторону онкогематологического процесса. Для реактивных эозинофилий также нехарактерны такие изменения как глубокая анемия, тромбоцитопения, миелоцитарный сдвиг в гемограмме, бластоз.

При исследовании миелограммы общий процент клеток эозинофильного ряда может существенно не отличаться при реактивных и опухолевых (при МПЗ) эозинофилиях. Принципиальным для МПЗ является 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.

Основным методом доказательства клональности являются молекулярно-генетические методы – FISH и ПЦР. ПЦР-диагностика позволяет обнаружить экспрессию сливного гена *FIP1L1-PDGFR* у 50% больных с гиперэозинофильным синдромом. 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 aberrации, выявляемые у больных с гиперэозинофильным синдромом при стандартном цитогенетическом исследовании, обычно ассоциированы с миелоидными заболеваниями. По данным лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «РосНИИГТ ФМБА России» и других исследователей [19, 20] среди аномалий кариотипа чаще других описывают +8, -7, i(17q), del(20q) и -Y.

2.2. 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. Ниже приведен перечень заболеваний и состояний, которые могут быть причинами реактивной эозинофилии.

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:
 - а. Острая и хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония (болезнь Леффлера).
4. Заболевания желудочно-кишечного 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.
6. 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).
7. Наличие клональных Т-лимфоцитов с aberrantным иммунофенотипом (CD3- CD4 +), но без признаков лимфопролиферативного заболевания
8. Эндокринная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).

2.3 Клональная эозинофилия

Эозинофилия расценивается как проявление клонального заболевания в случае выявления цитогенетических или молекулярно-генетических маркеров клональности при опухолях миелоидного ряда. Миелоидные новообразования, протекающие с эозинофилией (МПЗ-эо), представлены в табл. 4.

Классификация миелоидных опухолей, протекающих с эозинофилией:

1. Острые миелоидные лейкозы.
2. Хронические миелопролиферативные заболевания.
 - а. с молекулярными маркерами, определяющими нозологическую форму:
 - *BCR-ABL* + хронический миелолейкоз;
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *PDGFRA*;
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *PDGFRB*;
 - миелопролиферативное новообразование с аномалиями гена *FGFR1*;
 - системный мастоцитоз с мутацией гена *c-KIT* (наиболее распространена D816V).
 - б. Определяемые по клинико-гистологической картине и дополнительным признакам:
 - хронические МПЗ, включая **хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый** (CEL, NOS – по классификации ВОЗ 2008)

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

- увеличение количества бластов >2% в периферической крови и/или >5% в костном мозге;
- наличие любых генетических aberrаций, кроме перестроек генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*.

Диагностические критерии системного мастоцитоза:

а. *Основной*: множественные очаговые (≥ 15 в агрегате) скопления тучных клеток в трепанобиоптате и/или других биоптатах (кроме кожи);

б. *Дополнительные*:

- обнаружение в миелограмме >25% тучных клеток с атипичной формой (веретенообразные и др.);
- выявление в биоптатах методом ПЦР D816V-мутации гена *c-KIT*;
- обнаружение при иммунофенотипировании тучных клеток, экспрессирующих CD2 или CD25;
- повышение уровня сывороточной триптазы > 20нг/мл.

Для установления диагноза «системный мастоцитоз» требуется наличие основного и одного из дополнительных, либо трех из четырех дополнительных критериев.

2.4 Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Идиопатический гиперэозинофильный синдром является диагнозом исключения. До его установления должен быть проведен детальный диагностический поиск для того, чтобы отвергнуть все 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 «идиопатический гиперэозинофильный синдром» по ВОЗ 2008

Общие критерии:

- персистирующая эозинофилия $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$,

- повышение процента эозинофилов в костном мозге,
- число бластов в крови или костном мозге <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 грибовидный 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-PDGFR*A или другими реаранжировками гена *PDGFR*A.
При отрицательной ПЦР с праймером *FIP1L1-PDGFR*A и отсутствии возможности выполнить FISH-исследование предположить нарушение структуры гена *PDGFR*A можно в случае обнаружения при СЦИ хромосомных aberrаций с вовлечением локуса q12 хромосомы 4 (4q12 - аномалия).
 - в. Опухоли с t(5;12)(q31-35;p13) или другими реаранжировками гена *PDGFR*B.
При отрицательной ПЦР с праймером *ETV6-PDGFR*B и отсутствии возможности выполнить FISH-исследование предположить нарушение структуры гена *PDGFR*B можно в случае обнаружения при СЦИ в клетках хромосомных aberrаций с вовлечением локуса q31-35 хромосомы 5 (5q31-35 - аномалия).
 - г. Опухоли с реаранжировками гена *FGFR*1.
При отсутствии возможности выполнить FISH-исследование предположить нарушение структуры гена *FGFR*1 можно в случае обнаружения при СЦИ в клетках хромосомных aberrаций с вовлечением локуса p11 хромосомы 8 (8p11 - аномалия).
 - д. Острый миелобластный лейкоз, включая варианты с inv16(p13q22), t(16;16)(p13;q22).
3. Наличие клональных Т-лимфоцитов с aberrантным 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, ставится диагноз **идиопатический гиперэозинофильный синдром**.

Если нет признаков, перечисленных в пунктах 1 – 4 и нет вовлечения органов, ставится диагноз **идиопатическая гиперэозинофилия**.

2.5 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 бластов 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 основным критерием миелопролиферации в данном перечне являются характерные изменения в трепанобиоптате, так как на начальных этапах заболевания сдвиг до молодых форм в лейкоцитарной формуле, анемия, тромбоцитопения не всегда имеют место.

3. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛИЙ

При выявлении в течение 1 месяца в двух и более анализах периферической крови эозинофилии $>0,6 \times 10^9/\text{л}$ необходимо начать обследование для установления ее причины.

3.1 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, мочевиная кислота, мочевиная, 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 уровня IgE;
- Консультация паразитолога;
- Рентгенография грудной клетки;
 - Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, селезенки, лимфатических узлов, почек; средостения - с целью выявления увеличенных лимфатических узлов;
- ЭКГ стандартная в 12 отведениях;
- Эхокардиография (Эхо КГ).

3.2 Исследования для подтверждения диагноза миелопролиферативного заболевания (уровень доказательности А)

- 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 *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* методами ПЦР и/или FISH показано исследование крови и/или костного мозга и лимфатических узлов (при их увеличении).

Целесообразно в первую очередь исключить наиболее часто встречающиеся молекулярные аномалии при МПЗ-эо: выполнить FISH анализ и/или ПЦР исследование гена *PDGFRA*, перестройки которого обнаруживаются, по разным данным, в 50-80% случаев. При отрицательном результате осуществить диагностический поиск с целью исключения других, реже встречающихся aberrаций генов *PDGFRB*, *FGFR1* (методом FISH и/или ПЦР).

3.3 Исследования по показаниям (уровень доказательности D)

- ПЦР крови на наличие мутации V617F гена *JAK2* если при ПЦР и FISH не выявлено аномалий генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *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 (гистологическое 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-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.

4. ТЕРАПИЯ МПЗ-ЭО И ИГЭС

4.1 Лечение МПЗ-эо (уровень доказательности В)

Цели современной терапии 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.

Патогенетическим методом лечения *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных МПЗ является таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназ, в первую очередь иматинибом, эффективность которого при этих заболеваниях приближается к 100%. Механизм действия иматиниба связан с его способностью ингибировать *PDGFRA*- и *PDGFRB*-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 *PDGFRB*+ - 400 мг/сут. [4-9, 21]. Кроме того, ингибирующим действием на *PDGFRA*- и *PDGFRB*-тирозинкиназы также обладают дазатиниб и nilотиниб [22-25].

FGFR1-позитивные варианты МПЗ-эо характеризуются высокой агрессивностью течения. Единственный вариант лечения, позволяющий надеяться на выздоровление – это аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В последние годы ведутся исследования, направленные на создание ингибиторов тирозинкиназ, специфичных для этой патологии [12].

4.2 Лечение миелопролиферативного варианта ИГЭС (уровень доказательности D)

В качестве первой 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 [26].

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 (ИФ- α), широко использовавшиеся до появления ингибиторов тирозинкиназ, в том числе, для достижения цитогенетического ответа (ЦО) (уровень доказательности С) [27-30]. 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 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.

4.3 Тактика ведения пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации (уровень доказательности D)

После проведения обследования и подтверждения окончательного диагноза как ИГЭС, при отсутствии признаков миелопролиферации, а также, симптомов поражения органов, обусловленных гиперэозинофилией, возможно использование тактики активного наблюдения («наблюдай и жди»). По неопубликованным данным ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, у 80% больных с ИГЭС отмечается длительное стабильное течение заболевания без развития жизнеугрожающих осложнений.

В таких случаях нормализация числа эозинофилов не является основной целью лечения. Не всегда эозинофилия сама по себе представляет угрозу для организма и сопровождается клиническими симптомами. Проведение циторедуктивной терапии может сопровождаться серьезными побочными эффектами, ее назначение всегда должно проводиться на основании изучения баланса предполагаемых рисков и пользы.

Еще одним обстоятельством является то, что по нашим собственным данным около 20% пациентов с ИГЭС без признаков миелопролиферации при дальнейшем наблюдении был верифицирован диагноз других заболеваний – в основном, это были лимфопролиферативные заболевания. 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, например, при эозинофилии на фоне лимфопролиферативных заболеваний.

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 органов брюшной полости, 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 стандартного 1мг/кг/сут. до пульсового парентерального введения, определяется индивидуально в зависимости от тяжести состояния;
 - при отсутствии эффекта от монотерапии ГКС возможно добавление гидроксимочевины в индивидуально подобранных дозах.

4.4 Специфические осложнения при гиперэозинофилии

Адекватная циторедуктивная терапия является основным методом профилактики и борьбы с прогрессированием уже имеющихся осложнений.

Наиболее серьезными осложнениями гиперэозинофилии являются:

- 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). В различных сочетаниях выявляются следующие изменения: утолщение стенок желудочков, межжелудочковой перегородки, укорочение створок клапанов, наиболее часто – задней створки митрального, с возникновением регургитации. Со временем развивается фиброз и

нарушение эластичности стенок, уменьшение объема желудочков – рестриктивная кардиопатия с тяжелой с недостаточностью кровообращения: уменьшение сердечного выброса, застойные явления в малом и, далее, в большом круге кровообращения. При достижении полной и стабильной ремиссии у пациентов с уже развившимся фибропластическим эндокардитом возможна его хирургическая коррекция;

- 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.;

- 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 24000МЕ/сут. 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 основной задачей является снижение числа эозинофилов в циркуляции, то есть подбор эффективной циторедуктивной терапии. При необходимости быстрого уменьшения клеточной массы в циркуляции может применяться лейкаферез.

5. 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 [8].

Для лечения МПЗ-эо/ИГЭС в Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован один лекарственный препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ – 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 *c-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).

5.1 Режим дозирования и мониторинг эффективности терапии иматинибом

Режим приема иматиниба – ежедневно, длительно. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным 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. Дозы иматиниба при каждом отдельном варианте МПЗ-эо и ИГЭС представлены в табл.5.

Таблица 5

Показания к назначению и режим дозирования иматиниба (уровень доказательности B)
[26, 31-35]

Диагноз	Режим приема
Миелопролиферативное заболевание, с аномалиями гена <i>PDGFRA</i>	Иматиниб 100мг 1 раз в день непрерывно длительно
Миелопролиферативное заболевание, с аномалиями гена <i>PDGFRB</i>	Иматиниб 400мг 1 раз в день непрерывно длительно
МПЗ-эо (за исключением случаев МПЗ, с аномалиями гена <i>FGFR1</i>)	
Миелопролиферативный вариант ИГЭС	

Для оценки эффективности терапии иматинибом необходимо проводить своевременный мониторинг гематологических, цитогенетических и молекулярно-генетических показателей. Для раннего выявления возможной токсичности терапии показан также регулярный мониторинг биохимических показателей крови, физикальный осмотр (табл. 6, 7) (уровень доказательности D).

Результаты терапии оцениваются по данным гематологического и молекулярного/цитогенетического исследования (табл.7).

Первоначальная доза иматиниба при *FIP1L1-PDGFRA*-позитивном МПЗ составляет 100 мг/сут. При этом варианте заболевания в абсолютном большинстве случаев наблюдается быстрый и полный ответ: показатели крови и соматический статус нормализуются, как правило, в течение первого месяца лечения. Исчезновение транскрипта *FIP1L1-PDGFRA*, то есть наступление молекулярной ремиссии, также регистрируется в ранние сроки от начала терапии - в основном на втором – четвертом месяце [6, 8, 21]. Тем не менее в связи с риском рецидива заболевания больные нуждаются в постоянном приеме препарата, даже после достижения ПМО.

Большинство зарубежных исследователей при оценке эффективности терапии *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных МПЗ не придают значения состоянию костного мозга (миелограмма, трепанобиопсия) как критерию ремиссии. Основным подтверждением эффективности проводимой терапии являются **полный клинико-гематологический и цитогенетический/молекулярный ответы**, при получении которых, как показывает более чем десятилетний опыт наблюдения за этими больными, безрецидивная выживаемость приближается к 100% [8, 31-33, 36-39].

Мы проводили исследование костного мозга у нескольких пациентов в разные сроки на фоне приема иматиниба в дозе 100 мг/сут. В большинстве случаев, несмотря на ПГО и ПМО, процент эозинофилов в миелограмме оставался несколько повышенным, но, в целом, можно сделать вывод, что этот факт не противоречит понятию ремиссии, так как в перспективе на фоне постоянного приема препарата не ведет к прогрессии заболевания.

В случае если генетические аномалии не верифицированы – при миелопролиферативном варианте ИГЭС или при CEL NOS, для оценки эффективности лечения необходимо принимать во внимание данные трепанобиопсии в совокупности с

клинико-лабораторными изменениями.

Таблица 6
Частота обследования больных, получающих терапию иматинибом (уровень доказательности D)

Исследование	Периодичность мониторинга
Клинический анализ крови	Каждые 7 дней до достижения и подтверждения ПГО. При стабильном ответе - каждые 3 месяца или по мере необходимости
При наличии на момент установления диагноза аномалий генов <i>PDGFRA</i> или <i>PDGFRB</i> (FISH) и верифицированных при ПЦР вариантах слитных генов (<i>FIP1L1-PDGFRA</i> или <i>ETV6-PDGFRB</i> соответственно), а также, любых других аномалии кариотипа (СЦИ) – мониторинг обнаруженной в дебюте заболевания генетической аномалии	Каждые 3 месяца до достижения и подтверждения ПЦО/ПМО, затем каждые 6 месяцев в первые два года; далее – один раз в год
Подсчет миелограммы, трепанобиопсия (только для ИГЭС, CEL-NOS)	Первый контроль – через 3 месяца от начала лечения; далее – каждые 6 месяцев до достижения нормализации состояния костного мозга
Биохимический анализ крови	Каждые 14 дней в течение 1 месяца терапии; 1 раз в месяц в течение первых 3 месяцев терапии, далее 1 раз в 3 месяца. При необходимости оценки токсичности показан более частый контроль.

Таблица 7.
Критерии ответа на терапию (уровень доказательности D) [1, 8]

Характеристика ответа	Определение
Полный гематологический ответ (ПГО)	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты менее $10 \times 10^9/\text{л}$ • Эозинофилы менее $0,6 \times 10^9/\text{л}$ • В гемограмме нет миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов • Тромбоциты более $150 \times 10^9/\text{л}$ • Гемоглобин более 120г/л • Селезенка, печень не пальпируются • Отсутствие всех симптомов и жалоб, обусловленных миелопролиферативным заболеванием/гиперэозинофилией <p>При ИГЭС дополнительно учитываются данные:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Миелограмма: эозинофилы менее 10%, бласты менее 5%, клеточность не повышена - Трепанобиоптат – нормальное соотношение жирового и деятельного костного мозга, а также, клеточных линий миелопоэза
Полный	Не определяются, обнаруженные в дебюте заболевания:

цитогенетический ответ (ПЦО)	- перестройки генов <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> – при FISH-исследовании; - хромосомные аномалии – методом СЦИ при анализе не менее 20 метафаз
Полный молекулярный ответ (ПМО)	Не определяются, обнаруженные в дебюте заболевания молекулярные маркеры: <i>FIP1L1-PDGFR</i> , <i>ETV6-PDGFRB</i>

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 уровень лейкоцитов, исчезают их формулы незрелые клетки. Сроки наступления ПМО отражают общую быструю динамику ответа и составляют до четырех месяцев терапии. В единичных случаях *FIP1L1-PDGFR*+ МПЗ-эо было зафиксировано более позднее наступление ПМО (после 12-го месяца), не повлиявшее на безрецидивную выживаемость [8].

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

- при начальной дозе 100мг/сут до 400мг/сут;
- при начальной дозе 400мг/сут до 600мг/сут.

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

5.2 Тактика при резистентности или непереносимости иматиниба

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

- алло-ТГСК;
- ИФ- α ;
- гидроксимочевина;
- полихимиотерапия.

У пациентов МПЗ-эо с резистентностью к иматинибу необходимо обсудить вопрос о проведении алло-ТГСК. Также одним из показаний для ее выполнения является обнаружение аномалий гена *FGFR1*, как вариант заболевания с более агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом.

В случаях резистентности или при непереносимости иматиниба назначают препараты интерферона - ИФ- α (Инtron, Роферон, Реаферон), поскольку до появления возможности таргетного воздействия на патологический клон лишь эти препараты позволяли получить цитогенетический ответ. Оптимальным режимом лечения, позволяющим достичь и длительно поддерживать ПГО, является подкожное введение в дозе 3 млнМЕ x 3 раза в неделю.

Для лечения в амбулаторных условиях может также применяться гидроксимочевина (Гидреа®, Гидроксикарбамид медак®, Гидроксиуреа®) как в монорежиме, так и в сочетании с препаратами ИФ- α . Стартовая доза препарата подбирается индивидуально с учетом эффективности и переносимости. Наш опыт показывает, что использование гидроксимочевины ограничивается гематологической токсичностью, которая в различной степени наблюдается практически в 100% случаев.

При резистентном или прогрессирующем течении заболевания со сдерживающей целью могут применяться те же препараты и схемы полихимиотерапии (ПХТ), что и для лечения Ph'-позитивного ХМЛ: курсы малых доз цитозара, «7+3», «5+2», AVAMP и др.

[40-44]. Однако возможности ПХТ в плане поддержания адекватного клинко-гематологического ответа ограничены.

Как уже отмечалось, ингибирующим действием на *PDGFRA*- и *PDGFRB*-тирозинкиназы обладают и другие ИТК, в частности, дазатиниб и нилотиниб, опыт применения которых представлен в зарубежной литературе. Однако в нашей стране показания к применению этих препаратов ограничиваются лишь Ph'-позитивными заболеваниями (ХМЛ, острый лейкоз), и решение об их назначении при МПЗ-эо должно приниматься в каждом случае индивидуально.

5.3 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 мы ориентировались на тактику коррекции нежелательных явлений, разработанную для лечения ХМЛ [45, 46]. 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.

С учетом наличия в отечественной практике оригинального препарата иматиниба и его аналогов с целью улучшения дифференциальной диагностики и коррекции побочных эффектов целесообразно придерживаться принципа монотерапии, то есть проводить терапию препаратом одной торговой марки. Производить смену одного препарата иматиниба на другой можно при подозрении на взаимосвязь побочных эффектов с видом лекарственной формы или наполнителем конкретной формы выпуска препарата.

Токсичность терапии на фоне применения иматиниба можно разделить на гематологическую и негематологическую. Степень выраженности нежелательных явлений оценивают в соответствии с критериями токсичности NCI CTCAE v4.0 [45] – сокращенная версия которых приведена в прил.3, полная версия доступна по адресу http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

При рецидивах нежелательных явлений возникает необходимость снижения дозы иматиниба. Алгоритм снижения дозы иматиниба при появлении нежелательных явлений представлен в табл.8.

Таблица 8

Редукция дозы иматиниба при токсичности

Исходная доза иматиниба	Сниженная доза/режим приема иматиниба
100 мг/сут.	100 мг через день или 2-3 раза в неделю
400 мг/сут.	300 мг 1 раз в день или через день

Гематологическая токсичность

Побочным эффектом лечения является снижение показателей крови: уровня гемоглобина с клиническими проявлениями анемического синдрома, нейтропения с возможным риском повышения частоты инфекционных заболеваний, тромбоцитопения с риском развития геморрагических осложнений. Мы столкнулись с проблемой стойкой гематологической токсичности лишь в одном случае *FIP1L1-PDGFR*A-позитивного МПЗ.

Анемия любой степени не является показанием к прерыванию терапии. Показано дополнительное обследование пациента для исключения других причин анемии, с учетом клинической ситуации (анализ крови на обмен железа, фолаты, витамин В12, гемолитические тесты и др.). При клинически значимых проявлениях анемического

синдрома показаны заместительные трансфузии эритроцитной массы [45, 46] (уровень доказательности А).

При нейтропении и тромбоцитопении 1-2 степени снижения дозы и перерывов в лечении не требуется [45, 46] (уровень доказательности А). При 3-4 степени нейтропении и/или тромбоцитопении показана временная отмена иматиниба с контролем клинического анализа крови один раз в неделю [45, 46] (уровень доказательности А).

После восстановления абсолютного числа нейтрофилов до уровня более $1,0 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$ возобновить терапию [45, 46] (уровень доказательности А):

Негематологическая токсичность

При возникновении негематологической токсичности следует дифференцировать побочные эффекты терапии от возможных клинических проявлений сопутствующих заболеваний. Целесообразно дополнительное обследование пациента для исключения другой патологии. Для минимизации явлений токсичности требуется адекватная симптоматическая терапия.

Общая тактика ведения больных при различных проявлениях негематологической токсичности на фоне иматиниба представлена в табл.9. Следует подчеркнуть, что перерывы в лечении и снижение дозы допустимы при длительных и/или повторных эпизодах токсичности 2 степени и при однократной токсичности 3-4 степени. Непереносимость возможно констатировать при длительном (более 2-3 мес.) сохранении явлений токсичности 2 ст. при условии адекватной сопроводительной терапии, а также при повторных явлениях токсичности 3-4 степени. Непереносимость терапии является показанием к отмене иматиниба.

Таблица 9.
Тактика терапии при негематологической токсичности [45, 46] (уровень доказательности А)

Степень токсичности	Тактика терапии
<u>Степень 1</u>	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется
<u>Степень 2:</u> -длительность < 7 дней - длительность > 7 дней или при повторных возникновениях токсичности	Перерывов в лечении и снижения дозы не требуется Отменить лечение; после разрешения токсичности менее 2 степени возобновить лечение. При перерыве менее 28 дней возобновить лечение в прежней дозе. При длительности перерыва более 28 дней – снижение дозы на один уровень. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе.
<u>Степень 3 или 4</u>	Отменить лечение; после уменьшения токсичности ≤ 2 степени возобновить лечение в сниженной на один уровень дозе. При отсутствии признаков усугубления токсичности при лечении в сниженной дозе в течение 1 месяца – возврат к стандартной дозе. При длительности токсичности более 28 дней, повторных эпизодах того же вида токсичности обсудить вопрос о прекращении терапии.

Тактика терапии при отдельных видах негематологической токсичности

Рекомендации по купированию наиболее частых явлений негематологической

токсичности [45, 46] (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 часа до сна, особенно у больных с эзофагитом в анамнезе. Если токсичность, несмотря на все предпринятые мероприятия, составляет ≥ 2 степени, 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 степени) возможен перерыв в приеме на 3-5 дней, который часто уменьшает клинические проявления, 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/день.

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 степени после ее разрешения дозу препарата целесообразно временно снизить. При повторном развитии печеночной токсичности необходимо провести более тщательное исследование функции печени.

Постепенное увеличение массы тела. Небольшое увеличение веса может быть обусловлено задержкой жидкости. Пациентов с избыточным весом необходимо предупреждать о возможности его увеличения при приеме иматиниба и рекомендовать ограничение соли, низкокалорийную диету и увеличение уровня 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, скорректированный по методу Fridericia). Случаи удлинения QTcF встречаются крайне редко - менее чем у 1% больных. Пациенты с изначальным удлинением QTcF, а также с сопутствующей кардиальной патологией должны оставаться в зоне внимания с точки зрения мониторинга изменений на ЭКГ. До начала лечения ИТК следует, по возможности, исключить факторы, также влияющие на удлинения данного интервала. В частности,

должны быть нормализованы уровни калия и магния; при приеме препаратов, также удлиняющих QT по поводу сопутствующих заболеваний, должна быть рассмотрена возможность замены последних. Следует помнить о существовании врожденного удлинения QT, что требует особого внимания к таким пациентам при лечении ИТК. Алгоритм ведения пациентов с удлинением QTcF приведен в табл.10.

Таблица 10.

Тактика ведения больных при удлинении интервала QTcF на фоне терапии иматинибом

Удлинение QTcF	Тактика терапии
>480 мс	<ul style="list-style-type: none"> - временно прекратить прием иматиниба - определить содержание K^+ и Mg^{++} в сыворотке крови. При дефиците восполнить их уровень до нормы. - проанализировать принимаемые пациентом сопутствующие препараты и исключить средства, удлиняющие QT - если QTcF остается >480 мс, повторять ЭКГ по клиническим показаниям, как минимум 1 раз в сутки, пока QTcF не будет <480 мс - терапия иматинибом может быть возобновлена в той же дозе, если причина увеличения QT установлена и устранена, и QTcF в течение 2 недель возвратился до значения < 450 мс и находится в пределах 20 мс от значения на исходном уровне - если при повторном определении значение QTcF выходит за пределы 20 мс от значения на исходном уровне или оказывается между 450 и ≤ 480 мс, доза иматиниба должна быть снижена - при возобновлении лечения иматинибом в той же или уменьшенной дозе после временного прекращения лечения по причине увеличения QTcF до >480 мс, необходимо провести ЭКГ на 2-й, 3-й и на 8-й день после возобновления лечения - в случае повторного увеличения QTcF до > 480 мс прекратить прием препарата

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 (молочные продукты), уменьшить потребление 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.

5.4 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 уровень иматиниба в крови. Поэтому с целью максимальной эффективности терапии при возникновении или утяжелении токсичности, важно исключить или свести к минимуму одновременный прием препаратов, активирующих или подавляющих активность цитохрома P450, отдавать предпочтение аналогам с другими путями метаболизма.

При одновременном приеме препаратов, повышающих активность CYP3A4 p450, может наблюдаться снижение концентрации иматиниба в плазме крови, что уменьшает его эффективность. Соответственно, ингибиторы фермента CYP3A4 p450 могут приводить к повышению концентрации иматиниба в плазме, что выражается клинически в усилении проявлений токсичности терапии.

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 также является мощным ингибитором данного фермента, поэтому больных следует предупредить о необходимости избегать его употребления.

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. Перечень препаратов, способных вызывать удлинение интервала QT, представлен в прил.2.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Список препаратов, ингибиторов или индукторов цитохрома P450

Стимуляторы CYP3A4/5 - препараты, снижающие концентрацию ИТК в плазме	Ингибиторы CYP3A4/5 - препараты, повышающие концентрацию ИТК в плазме	
Глюкокортикоиды Гризеофульвин Дексаметазон Дифенин Карбамазепин Оксарбазепин Прогестерон Рифабутин Рифампицин Сульфадимизин Сульфациназол Троглитазон Фенилбутазон Фенобарбитал Этосуксимид	Амиодарон Анастрозол Азитромицин Циметидин Кларитромицин Клотримазол Циклоспорин Даназол Дексаметазон Дилтиазем Диритромицин Дисульфирам Эритромицин Этинил эстрадиол) Флюоксетин Флювоксамин Гестоден Изониазид	Итраконазол Кетоконазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол (средний) Норфлоксацин Норфлуоксетин Омепразол (слабый) Оксиконазол Пароксетин (слабый) Хинидин Хинин Сертиндол Сертралин Верапамил Зафирлукаст Грейпфрутовый сок Зверобой

Приложение 2. Препараты, удлиняющие интервал QT***Антиаритмические**

Аденозин, Амиодарон, Флекаинид, Хинидин, Соталол;

Противосудорожные

Фелбамат, Фенитоин

Антидепрессанты

Амитриптилин, Циталопрам, Дезипрамин, Доксепин, Имипрамин, Пароксетин, Сертралин;

Антигистаминные

Астемизол, Дифенгидрамин, Лоратадин, Терфенадин;

Антигипертензивные

Индапамид, Мибефрадил, Гидрохлортиазид, Нифедипин;

Противомикробные

Макролиды, Фторхинолоны;

Противоопухолевые

Триоксид мышьяка, Тамоксифен;

Антипсихотические

Хлорпромазин, Клозапин, Дроперидол, Галоперидол, Рисперидон;

Препараты, действующие на желудочно-кишечный тракт

Цизаприд, Доласетрон, Октреотид

Препараты разных групп

*Более полный перечень препаратов <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

Приложение 3. Критерии токсичности NCI CTCAE v4.0 (избранное*)

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКАЯ				
Гемоглобин	НГН* - 100 г/л	100 - 80 г/л	<80 г/л показаны трансфузии	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Лейкоциты	НГН - 3.0 x 10 ⁹ /л	3.0 - 2.0 x 10 ⁹ /л	2.0 - 1.0 x 10 ⁹ /л	< 1.0 x 10 ⁹ /л
Нейтрофилы	НГН - 1.5 x 10 ⁹ /л	1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /л	1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /л	< 0.5 x 10 ⁹ /л
Тромбоциты	НГН - 75.0 x 10 ⁹ /л	75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /л	50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /л	< 25.0 x 10 ⁹ /л
НГН – нижняя граница нормы				
ЛАБОРАТОРНЫЕ ОТКЛОНЕНИЯ				
Щелочная фосфатаза	ВГН* - 2.5 x ВГН	2.5- 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
Билирубин	ВГН - 1.5 x ВГН	1.5 - 3.0 x ВГН	3.0 - 10.0 x ВГН	> 10.0 x ВГН
АСТ	ВГН - 3.0 x ВГН	3.0 - 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
АЛТ	ВГН - 3.0 x ВГН	3.0 - 5.0 x ВГН	5.0 - 20.0 x ВГН	> 20.0 x ВГН
Липаза	ВГН - 1.5 x ВГН	1.5 - 2.0 x ВГН	2.0 - 5.0 x ВГН	> 5.0 x ВГН
Холестерин	ВГН - 7.75 ммоль/л	7.75 - 10.34ммоль/л	10.34-12.92ммоль/л	> 12.92 ммоль/л
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА				
Гипергликемия	Уровень глюкозы натощак ВГН - 8.9 ммоль/л	Уровень глюкозы натощак 8.9 - 13.9 ммоль/л	13.9 - 27.8 ммоль/л, необходима госпитализация	>27.8 ммоль/л, жизнеугрожающие осложнения
*ВГН – верхняя граница нормы				
ОТЕКИ (ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ)				
Отеки лица	Локализованные отеки лица	Умеренные отеки лица, ограничивающие повседневную активность	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Отеки туловища	Отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	Заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
Отеки конечностей	5-10% разница в окружностях конечностей, отечность или сглаживание анатомических образований при местном осмотре	10-30% разница в окружностях конечностей, заметное сглаживание анатомических образований, заполнение кожных складок, заметное искажение анатомических контуров, ограничение повседневной активности	>30% разница в окружностях конечностей Тяжелые отеки, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
ТОКСИЧНОСТЬ СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА				
Тошнота	Потеря аппетита без изменения обычной диеты	Снижение приема пищи без значимого снижения веса, дегидратации или недостаточности питания	Недостаточное потребление калорий или пищи, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	-
Рвота	1-2 эпизода (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	3-5 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов	?6 эпизодов (с интервалом не менее 5 минут) в течение 24 часов, необходимость зондового питания, парентерального питания или госпитализации	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Диарея	Учащение стула менее 4 раз в день; легкое увеличение объема отделяемого через колостому	Учащение стула до 4 - 6 раз в день; умеренное увеличение объема отделяемого через колостому	Учащение стула 7 и более раз в день; недержание стула; необходимость госпитализации; выраженное увеличение объема отделяемого через колостому	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Запор	Периодические или редкие проявления; редкое применение препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; изменение диеты	Персистирующие симптомы с регулярным использованием препаратов, изменяющих консистенцию стула или слабительных, клизмы; ограничение повседневной активности	Запоры с необходимостью ручной эвакуации, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия
Стоматит (мукозит полости рта)	симптомов нет или невыраженные; вмешательство не требуется	Умеренная боль, не влияющая на потребление пищи, необходимо изменение диеты	Выраженная боль, влияющая на потребление пищи через рот	Жизнеугрожающие осложнения, необходима неотложная терапия

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
БОЛЬ				
Боль	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Артралгия (боли в суставах)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Боль в костях	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Миалгия (мышечная боль)	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Головная боль	Незначительная боль	Умеренная боль, ограничивающая повседневную активность	Выраженная боль, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ				
Слабость (апатичность, недомогание, астения)	Слабость проходит после отдыха	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность	Слабость не проходит после отдыха, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-
Лихорадка	38,0-39,0°C	39,0-40,0°C	>40,0°C продолжительность ю менее 24 часов	>40,0°C продолжительность ю более 24 часов
Увеличение веса	5 - 10% от исходного веса	10 - 20% от исходного веса	? 20% от исходного веса	-
Потеря веса	5 - 10% от исходного веса, вмешательство не требуется	10 - 20% от исходного веса, необходима нутриционная поддержка	? 20% от исходного веса, необходимо зондовое или парентеральное питание	-
КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ				

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
Удлинение интервала QT	QTc 450-480 мс	QTc 481-500 мс	QTc \geq 501 мс по меньшей мере в двух различных ЭКГ	QTc \geq 501 мс или увеличение на >60 мс от исходного уровня; трепетание-мерцание желудочков, полиморфная желудочковая тахикардия или угрожающие жизни аритмии
Гипертензия	Прегипертензия (систолическое АД 120-139 мм.рт.ст или диастолическое АД 80-89 мм.рт.ст.)	Артериальная гипертензия I степени (систолическое АД 140-159 мм.рт.ст или диастолическое АД 90-99 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; рецидивирующее или постоянное (более 24 ч); симптоматический подъем диастолического давления > 20 мм.рт.ст. или $> 140/90$, если ранее было в пределах нормы; требует монотерапии	Артериальная гипертензия II степени (систолическое АД более 160 мм.рт.ст или диастолическое АД более 100 мм.рт.ст.); необходимо медикаментозное воздействие; необходимо более одного лекарственного препарата или более интенсивная терапия чем ранее	Жизнеугрожающие осложнения(злокачественная гипертензия, преходящие или постоянный неврологический дефицит, гипертонический криз), необходима неотложная терапия
ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ / КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ				
Алопеция	Потеря волос до 50% от нормального количества незаметное на расстоянии, возможно скрыть с помощью прически, шиньона или парика	Потеря волос более 50% от нормального количества, заметное для окружающих, необходим шиньон или парик, связанная с психосоциальным дискомфортом	-	-
Сухость кожи	Менее 10% поверхности тела, не связано с эритемой или зудом	Покрывает 10-30% поверхности тела и связано с эритемой или зудом, ограничивает повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела и связано с зудом, ограничивает повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

Нежелательное явление	Степени токсичности			
	1	2	3	4
Зуд	Слабый или локализованный зуд, необходима местная терапия	Интенсивный или разлитой преходящий зуд, следы расчесов (отек, сыпь, ссадины, лихенификация), необходима системная терапия, ограничивает повседневную активность	Интенсивный или разлитой постоянный ограничивает способность к самообслуживанию или сон, необходим прием кортикостероидов или иммуносупрессивная терапия	-
Пятнисто-папулезная сыпь	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие менее 10% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность)	Пятнистые или папулезные высыпания, покрывающие 10-30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов (зуд, жжение, напряженность), ограничивающие повседневную активность	Покрывает более 30% поверхности тела с наличием симптомов или без симптомов, ограничивающие повседневную активность и способность к самообслуживанию	-

*Полный список: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.

ЛИТЕРАТУРА

1. NMPN Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012, www.nordicmpd.org: 4.
2. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27(3); 389-413.
3. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J., et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FGFR1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (13): 1201-1214.
4. Cross NC, Reiter A. Fibroblast growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor abnormalities in eosinophilic myeloproliferative disorders. *Acta Haematol*. 2008; 119 (4): 199-206.
5. B.J. Bain. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB* or *FGFR1*. *Haematologica*. 2010 May; 95 (5): 696–698.
6. A.D. Klion. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders. *ASH Education Book* December 10, 2011 vol. 2011 no. 1 257-263.
7. V Havelange, J-B Demoulin. Review of current classification, molecular alterations, and tyrosine kinase inhibitor therapies in myeloproliferative disorders with eosinophilia. *Journal of Blood Medicine*. 2013; 4: 111-121.
8. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica*. 2007; 92 (9): 1173-1179.

9. Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia*. 2008; 22 (11): 1999-2010.
10. M David, N.C.P. Cross, S Burgstaller, et al. Durable responses to imatinib in patients with *PDGFRB* fusion gene-positive and *BCR-ABL*-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* January 1, 2007 vol. 109 no.1: 61-64.
11. Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum Pathol*. 2010 Apr; 41 (4): 461-476.
12. A Chase, C Bryant, J Score, and N.C.P. Cross. Ponatinib as targeted therapy for *FGFR1* fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica*. 2013 January; 98 (1): 103–106.
13. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22.
14. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975 Jan; 54 (1):1-27.
15. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. *Allergy* 2004; 59: 673-689.
16. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. The hypereosinophilic syndrome revisited. *Annu Rev Med* 2003; 54: 169-184.
17. Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J Rare Diseases* 2007; 2: 37 (12 pages).
18. Оксфордский центр доказательной медицины. Уровни доказательности (Май 2001). Разработали Боб Филипс К.Б., Дейв Сакетт, Доуг Баденох, Шарон Штраус, Брайен Хайнес, Мартин Давес в ноябре 1998.
19. Bain BJ. Cytogenetic and molecular genetic aspects of eosinophilic leukaemias. *Br J Haematol*. 2003; 122: 173-179.
20. Gotlieb J. Molecular classification and pathogenesis of eosinophilic disorders. 2005 update. *Acta Haematol* 114: 7-25.
21. И.С.Немченко, Н.Д.Хорошко, А.Г.Туркина с соавт. FIP1L1-PDGFR α -позитивное миелопролиферативное заболевание с гиперэозинофилией: клиническая характеристика и возможности патогенетической терапии. *Тер. архив*. 2005. №7, С 90-92.
22. Verstovsek S, Giles FJ, Quintas-Cardama A, et al. Activity of AMN107, a novel aminopyrimidine tyrosine kinase inhibitor, against human FIP1L1-PDGFR-alpha-expressing cells. *Leuc Res* 2006; 30 (12): 1499-1505.
23. Tabouret E, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, et al. Low-dose Nilotinib can maintain complete molecular remissions in FIP1L1/PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. *Leuc Res* 2011; 35 (1): 136.
24. Stover EH, Chen J, Lee BH, et al. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFRbeta and FIP1L1-PDGFRalpha in vitro and in vivo. *Blood* 2005; 106 (9): 3206-3213.
25. Imagawa J, Harada Y, Yoshida T, et al. [Successful treatment with low-dose dasatinib in a patient with chronic eosinophilic leukemia intolerant to imatinib]. *Rinsho Ketsueki* 2011; 52 (7): 546-550. Japanese. [with English abstract].

26. Muller AM, Martens UM, Hofmann SC, et al. Imatinib mesylate as a novel treatment option for hypereosinophilic syndrome: two case reports and a comprehensive review of the literature. *Ann Hematol* 2006; 85: 1-16.
27. Fruehauf S, Fiehn C, Haas R, Doehner H, Hunstein W. Sustained remission of idiopathic hypereosinophilic syndrome following alpha-interferon therapy. *Acta Haematol* 1993; 89 (2): 91-3.
28. Bockenstedt PL, Santinga JT, Bolling SF. Alpha-Interferon treatment for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1994 Mar; 45 (3): 248-51.
29. Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114 (1) :26-40.
30. Zhou L, Fu W, Yuan Z, Hou J. Complete moleculare remission after interferon alpha treatment in a case of 8p11 myeloproliferative syndrome. *Leuc Res* 2010 Nov; 34 (11): 306-307.
31. Gotlieb J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 678-688.
32. Gleich GJ, Lieferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359: 1577-1578.
33. Klion AD, Robyn J, Akin C, et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis is response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004; 103: 473-478.
34. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003; 101: 3391-3397.
35. David M, Cross NC, Burgstaller S, et al. Durable responses to imatinib in patients with PDGFRB fusion-gene positive and BCR-ABL-negative chronic myeloproliferative disorders. *Blood* 2007; 109: 61-64.

36. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 16-25.
37. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-3741.
38. Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: Point of care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 158-164.
39. Straumann A. Idiopathic eosinophilic gastrointestinal diseases in adults. *Best Practice Res. Clin Gastroenterol* 2008; 22: 481-496.
40. Sakamoto K, Erdreich-Epstein A, deClerck Y, et al. Prolonged clinical response to vincristine treatment in two patients with hypereosinophilic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 348-351.
41. Sioka C, Kyritsis AP. Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63: 761-767.
42. Jabbour E, Verstovsek S, Giles F, et al. 2-chlorodeoxyadenosine and cytarabine combination therapy for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 541-546.
43. Хорошко Н.Д., Мокеева Р.А., Туркина А.Г. с соавт. Идиопатический и симптоматический гиперэозинофильные синдромы (сравнительная характеристика на основе 14 наблюдений). *Тер. архив.* 1997. №7, С. 26-33.

44. Хорошко Н.Д., Мокеева Р.А., Сысоева Е.П. с соавт. Бластный криз в исходе миелопролиферативного варианта идиопатического гиперэозинофильного синдрома. Гематол. и трансфузиол. 2000. т.45, №2, С. 37-42.

45. Абдулкадыров К.М. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Рекомендации по диагностике и терапии хронического миелолейкоза. 2013, Санкт-Петербург, Москва. 80 с.

46. Воробьев А.И. Абдулкадыров К.М., Хорошко Н.Д. Диагностика и терапия хронического миелолейкоза. 2011, Москва. 53 с.

