

НАЦИОНАЛЬНОЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
ПРОТЕКАЮЩИХ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ**

Рекомендации утверждены
на IV Конгрессе гематологов России
(апрель 2018г)

Авторы и эксперты:

Туркина А.Г.¹, Немченко И.С.¹, Цыба Н.Н.¹, Челышева Е.Ю.¹, Меликян А.И.¹, Шуваев В.А.⁵, Ковригина А.М.¹, Мартынкевич И.С.⁵, Обухова Т.Н.¹, Гусарова Г.А.¹, Ломаиа Е.Г.², Поспелова Т.И.⁶, Куцев С.И.⁴, Голенков А.К.³, Зарицкий А.Ю.²

1. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, г. Москва
2. ФГБУ "СЗФМИЦ им В.А. Алмазова" Минздрава РФ ФГБОУ ВО, г. Санкт-Петербург
3. ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва
4. ФГБНУ "Медико-генетический научный центр" ФАНО России, г. Москва
5. ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург
6. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Новосибирск

Проект Клинических рекомендаций рассмотрен 15 ноября 2013 г. на Совещании научно-исследовательской группы гематологических центров России, Национальное гематологическое общество, Москва. Клинические рекомендации утверждены на II и III Конгрессах гематологов России (апрель 2014, апрель 2016).

Список сокращений

алло-ТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГЭС - гиперэозинофильный синдром

ГОМ - гидроксимочевина

ИТК - ингибиторы тирозинкиназ

ИФ- α - интерферон-альфа

ЛПЗ - лимфопролиферативное заболевание

МО - молекулярный ответ

МПЗ-эо - миелопролиферативное заболевание с эозинофилией

ПГО - полный гематологический 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 - флуоресцентная гибридизация

JAK2 - ген, кодирующий синтез тирозинкиназы *jak2*

NCI CTCAE - шкала токсичности Национального института Рака Канады

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

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

Ph' - филадельфийская хромосома

Оглавление

1. Введение.....	6
2. Диагностика	10
3. Лечение	12
4. Реабилитация	17
5. Профилактика.....	17
6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания	17
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	18
Список литературы	Ошибка! Закладка не определена. 21
Приложение А Методология разработки клинических рекомендаций ²²	Ошибка!
Закладка не определена.	
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента	26
Приложение В. Информация для пациентов.....	28
Приложение Г. Заболевания и состояния, сопровождающиеся реактивной эозинофилией.....	29

Введение

1.1 Определение

Миелопролиферативные заболевания, протекающие с эозинофилией (МПЗ-эо) – это группа опухолевых заболеваний миелоидной ткани, включая эозинофильный росток, в основе которых лежат структурные нарушения ряда генов. Ключевыми являются гены, кодирующие синтез активных белков - тирозинкиназ: *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *JAK2*. В редких случаях МПЗ-эо патологический клон содержит мутации других генов в составе различных хромосомных aberrаций. До открытия патогенетической роли молекулярных нарушений данные заболевания рассматривались как гиперэозинофильный синдром (ГЭС), то есть, совокупность абсолютной эозинофилии, равной или превышающей $1,5 \times 10^9/\text{л}$, и различных клинических симптомов, причина которого осталась неустановленной.

1.2 Этиология и патогенез

Значительная часть случаев ГЭС имеет реактивный характер и сопровождается различными заболеваниями и патологические состояния, перечень которых представлен в Приложении Г. Это поликлональный процесс, регулируемый эозинофилопоэтическими цитокинами, стимулирующими пролиферацию эозинофилов и их предшественников.

С развитием молекулярных методов исследования значительно расширились представления о природе ГЭС. В 2003 году у нескольких больных с ГЭС был выявлен слитный ген с участием гена *PDGFRA*, кодирующего синтез α -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами - *FIP1L1-PDGFR* как следствие интерстициальной делеции фрагмента длинного плеча 4 хромосомы (*del 4(q12)*) [1]. Выявление этого маркера стало основой установления диагноза клонального новообразования. 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-PDGFR* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и/или делеции фрагмента *CHIC2* хромосомы 4 методом FISH. Среди всех клональных новообразований, протекающих с эозинофилией, вариант с маркером *FIP1L1-PDGFR* является наиболее частым [2-7].

Другой вариант клонального новообразования с эозинофилией связан с аномалией гена *PDGFRB*, кодирующего синтез β -цепи рецептора к ростовому фактору, продуцируемому тромбоцитами/мегакариоцитами. Известно порядка 10 вариантов его вовлечения в различные транслокации, но в подавляющем большинстве случаев встречается химерный ген *ETV6-*

PDGFRB как следствие транслокации $t(5;12)(q31-33;p13)$. Эозинофилия при этом заболевании не всегда присутствует; напротив, может отмечаться моноцитоз, что иногда приводит к установлению диагноза «хронический миеломоноцитарный лейкоз» [2-5].

Еще одна нозологическая форма обусловлена поломкой гена *FGFR1*, кодирующего синтез рецептора ростового фактора фибробластов. Наиболее часто встречающиеся транслокации с участием этого гена - $t(8;13)(p11;q12)$, $t(8;9)(p11;q34)$, $t(6;8)(q27;p11)$. Развивается патология, описываемая в литературе как «стволовоклеточный лейкоз-лимфома». Процесс отличается крайне агрессивным течением с быстрой трансформацией в острый, чаще миелобластный, лейкоз [2-5, 8]. Методов эффективного консервативного лечения *FGFR1*-позитивного новообразования в настоящее время нет. При диагностировании данной нозологии показан поиск HLA-совместимого донора и выполнение аллогенная трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). В последние годы ведутся исследования, направленные на создание ингибиторов тирозинкиназ, специфичных для этой патологии [9].

Следствием транслокации $t(8;9)(p22;p24)$ является образование слитного гена *PCMI-JAK2*. Заболевание обычно проявляется клинико-лабораторными признаками ХМПЗ, МДС/ХМПЗ, в 50-70% случаев, ассоциированного с эозинофилией и фиброзом костного мозга [10, 11]. Клиническое течение характеризуется агрессивностью с быстрой трансформацией в миелобластный (реже лимфобластный) вариант острого лейкоза. Описаны первичные проявления заболевания как острый лейкоз *de novo*, миелоидный (чаще) и лимфобластный (реже) варианты.

По мере накопления данных об этих новых ноологиях выяснилось, что иногда МПЗ-эо может иметь смешанный фенотип с сочетанием миелопролиферативного процесса в костном мозге и лимфопролиферативного – в увеличенных лимфатических узлах, но, при этом, в обеих клеточных линиях обнаруживается единый молекулярный маркер, что дало основание рассматривать его как единый патологический процесс, в основе которого лежит генетическая мутация в полипотентной клетке-предшественнице. Данный феномен нашел отражение в названии нозологических форм, представленных в ВОЗ-классификации новообразований, протекающих с эозинофилией, 2016 года [12].

При выявлении других генетических аномалий (не включающих эти черыре гена), либо в случаях, когда генетические aberrации не обнаружены всеми доступными в настоящее время методами, но имеется повышение числа бластных клеток (более 2% в периферической крови и/или более 5% - в костном мозге), устанавливается диагноз «хронический эозинофильный

лейкоз, никак иначе не определяемый» (Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified или CEL-NOS) [12].

Таким образом, для установления причины ГЭС требуется комплексная диагностика с использованием различных методов исследования. ГЭС как окончательный диагноз устанавливается методом 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 [13], включая авторский коллектив настоящих Рекомендаций, рассматривают данный вариант ГЭС как миелопролиферативный. По нашему мнению, выделение миелопролиферативного варианта из группы ГЭС крайне важно для выбора терапевтических подходов.

1.3 Эпидемиология

Эпидемиологические данные по клональным новообразованиям, протекающим с эозинофилией, в литературе не представлены, но данные по заболеваемости в США миелопролиферативным вариантом гиперэозинофильного синдрома, в большей части случаев которого в ходе молекулярной диагностики верифицируются клональные новообразования, составляет 0,036 на 100 000 взрослого населения [13].

1.4 Кодирование по МКБ 10

C92.7 – Другой миелоидный лейкоз;

D79.1 – Эозинофилия.

1.5 Классификация

Классификация новообразований, протекающих с эозинофилией, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 2016 году [12], содержит следующие нозологические формы:

1. Миелоидное/лимфоидное новообразование с аномалиями гена *PDGFRA*;
2. Миелоидное/лимфоидное новообразование с аномалиями гена *PDGFRB*;
3. Миелоидное/лимфоидное новообразование с аномалиями гена *FGFR1*;
4. Миелоидное/лимфоидное новообразование с наличием слитного гена *PCMI-JAK2*;
5. Хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (CEL-NOS).

Диагноз *Гиперэозинофильный синдром* впервые был исключен из данной классификации, так как формально его нельзя отнести к новообразованиям. Однако на практике

финальным этапом установления диагноза является дифференциальная диагностика с CEL-NOS, который от ГЭС отличает наличие подтвержденного патологического клона и/или повышенного числа бластных клеток (более 2% в периферической крови и/или от 5% до 19% - в костном мозге). Поэтому диагностика ГЭС, в частности, его миелопролиферативного варианта, включена в настоящие Рекомендации как часть общего диагностического процесса.

2. Диагностика

2.1 Жалобы и анамнез

При оценке жалоб и сборе анамнеза следует:

1. обращать внимание на наличие анемических жалоб, симптомов гиперметаболического состояния (субфебрилитет, потеря веса);
2. собирать информации о сопутствующих заболеваниях и их терапии;
3. во всех случаях необходима консультация паразитолога с комплексным обследованием в зависимости от данных анамнеза;
4. по показаниям консультации врачей-специалистов (кардиолога, невропатолога, ревматолога и других);
5. оценка анамнестических данных и результатов предшествующего обследования (при наличии), в целом, с целью исключения заболеваний, сопровождающихся реактивной эозинофилией (Приложение Г).

2.2. Физикальное обследование

Осмотр, включающий измерение роста и массы тела, температуры тела; оценку состояния костно-суставной системы; выявление признаков анемического и геморрагического синдрома; наличие гепатоспленомегалии, лимфоаденопатии; наличие признаков дисфункции сердца, легких, печени, других органов. Увеличение размеров селезенки, печени, нескольких лимфатических узлов дает основание сразу направить диагностический поиск в сторону онкогематологического процесса.

2.3. Лабораторная диагностика включает следующие анализы:

1. клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и определением (уровня) числа тромбоцитов, ретикулоцитов;

2. биохимические показатели крови: общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, электролиты (калий, натрий, кальций, фосфор, магний), амилаза, липаза, глюкоза;
3. коагулограмма: протромбиновый индекс, АЧТВ, фибриноген;
4. иммунохимическое исследование белков сыворотки крови с определением уровня IgE;
5. исследование уровня сердечного тропонина.

Наличие миелоцитарного сдвига в лейкоцитарной формуле, анемия, тромбоцитопения или тромбоцитоз, нормальный уровень IgE дают основания предполагать миелопролиферативный процесс. Отклонения коагулологических показателей, свидетельствующие о гиперкоагуляции, требуют настороженности в отношении тромботических осложнений как следствие эозинофилии. При наличии клинических и электрокардиографических признаков повышение уровня сердечного тропонина позволяет подтвердить наличие миокардита как возможное осложнение эозинофилии.

2.3.1 Диагностика миелопролиферативных заболеваний.

Показано выполнение следующих исследований:

1. морфологическое исследование пунктата костного мозга (миелограмма);
2. гистологическое исследование биоптата костного мозга (трепанобиопсия);
3. стандартное цитогенетическое исследование (СЦИ) костного мозга, лимфатических узлов (при их увеличении);
4. молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием праймеров *FIP1L1-PDGFR A*, *ETV6-PDGFR B* костного мозга, лимфатических узлов (при их увеличении);
5. молекулярно-генетическое исследование методом FISH с соответствующими зондами для выявления структурных нарушений генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* костного мозга, 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).

Молекулярно-генетические исследования для выявления структурных нарушений генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, **стандартное цитогенетическое исследование, оценка**

миелограммы и показателей общего анализа крови позволяют точно верифицировать нозологическую форму новообразования, представленную в Классификации ВОЗ 2016. Прямое подтверждение наличия слитного гена РСМ1-ЈАК2 методом ПЦР пока не доступно, но выявление транслокации t(8;9)(p22;p24) при СЦИ делает диагноз РСМ1-ЈАК2-позитивного новообразования весьма вероятным.

Морфологическое (гистологическое) исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические признаки миелопролиферативного процесса с эозинофилией: редукцию жировой ткани, миелоидную гиперплазию с преобладанием эозинофильных форм, иногда незрелых, подавлением эритроидного и мегакариоцитарного ростков, наличие фиброза в ряде случаев.

2.4 Инструментальная диагностика включает:

1. ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: печени, селезенки, лимфатических узлов, почек; средостения - с целью выявления увеличенных лимфатических узлов;
2. эхокардиография (Эхо КГ);
3. электрокардиография (ЭКГ) стандартная в 12 отведениях;
4. рентгенография грудной клетки;
5. компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полости, малого таза для исключения других опухолей и заболеваний;
6. магнитно-резонансная томография (МРТ);
7. биопсия органов и патологических новообразований для верификации характера поражения, в том числе, специфического (эозинофильного).

Выполнение Эхо КГ показано всем пациентам для оценки исходных данных и последующего контроля при наличии патологических изменений. МРТ головного мозга - при наличии общемозговой и очаговой симптоматики.

2.5 Иная диагностика

По показаниям рекомендуются следующие исследования:

1. исследование костного мозга или крови методом FISH и/или качественной ПЦР на наличие химерного гена *BCR-ABL* при выявлении клинико-лабораторных симптомов, характерных для ХМЛ и неинформативности СЦИ;
2. исключение системного мастоцитоза при выявлении в трепанобиоптате и/или других биоптатах (кроме кожи) множественных скоплений тучных клеток (множественные

- очаговые (≥ 15 в агрегате) скопления тучных клеток; 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;
3. комплексное обследование для верификации лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) при наличии характерных для них симптомов (гистологическое исследование биоптатов лимфатических узлов/удаленной селезенки с иммуногистохимическим исследованием, иммунофенотипированием, ПЦР для выявления реаранжировки генов T- и B-клеточных рецепторов – IgVH, TCR);
 4. HLA-типирование при наличии сиблингов, при их отсутствии поиск HLA-совместимого неродственного донора, для пациентов с:
 - обнаруженной методом FISH аномалией гена *FGFR1*;
 - агрессивным течением заболевания;
 - резистентностью к иматинибу у молодых больных.

3. Лечение

Основная цель лечения пациентов с клональными новообразованиями:

- максимальная редукция опухолевого клона;
- снижение риска прогрессии заболевания;
- предотвращения возникновения/прогрессирования жизнеугрожающих специфических осложнений;
- нормализация состояния и повышение качества жизни.

3.1 Консервативное лечение

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

3.1.1 Показания для назначения иматиниба - PDGFRA- и PDGFRB-положительные МПЗ-эо, CEL-NOS, миелолифферативный вариант ГЭС:

- суточная доза 100 мг/сут. - при PDGFRA+ вариантах МПЗ-эо;
- 400 мг/сут. - при PDGFRB+ вариантах МПЗ-эо, CEL-NOS, миелолифферативном варианте ГЭС [2-7, 14-20].

Рекомендации по использованию иматиниба.

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 удлинённым 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. Для раннего выявления возможной токсичности терапии показан также регулярный мониторинг биохимических показателей крови, физикальный осмотр (таблица 1).

Первоначальная доза иматиниба при *PDGFRA*-позитивном новообразовании составляет 100 мг/сут. При этом варианте заболевания в абсолютном большинстве случаев наблюдается быстрый и полный гематологический ответ (ПГО): показатели крови и соматический статус нормализуются, как правило, в течение первого месяца лечения. Исчезновение транскрипта *FIP1L1-PDGFR*A также регистрируется в ранние сроки от начала терапии - в основном на втором – четвертом месяце [4, 6, 20]. Тем не менее в связи с риском рецидива заболевания больные нуждаются в постоянном приеме препарата, даже после достижения молекулярного ответа (МО).

Большинство зарубежных исследователей при оценке эффективности терапии *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных новообразований 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% [6, 15-17, 21-23].

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 МО, 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. Вместе с тем, ввиду редкости данной патологии в целом, с нашей точки зрения представляется целесообразным накопление большего опыта оценки костного мозга на фоне терапии ИТК, что позволит

определить место морфологических и гистологических исследований при динамическом наблюдении.

В случае если генетические аномалии не верифицированы (при CEL-NOS, миелопролиферативном варианте ГЭС), для оценки эффективности лечения также необходимо принимать во внимание данные трепанобиопсии в совокупности с клинико-лабораторными изменениями.

Критерии ответов на терапию иматинибом представлены в таблице 2.

Таблица 1. Частота обследования больных, получающих терапию иматинибом.

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 PDGFRA или PDGFRB (FISH) и верифицированных при ПЦР вариантах слитных генов (FIP1L1-PDGFRB или ETV6-PDGFRB соответственно), а также, любых других аномалии кариотипа (СЦИ) – мониторинг обнаруженной в дебюте заболевания генетической аномалии	Каждые 3 месяца до достижения и подтверждения ПЦО/МО, затем каждые 6 месяцев в первые два года; далее – один раз в год
Подсчет миелограммы, трепанобиопсия	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 2. Критерии ответа на терапию

Характеристика ответа	Определение
Полный гематологический ответ	<ul style="list-style-type: none"> • Лейкоциты менее $10.0 \times 10^9/\text{л}$ • Эозинофилы менее $0.6 \times 10^9/\text{л}$ • В гемограмме не повышен процент миелоцитов, промиелоцитов, миелобластов • Тромбоциты более $150.0 \times 10^9/\text{л}$ • Гемоглобин более 120 г/л • Селезенка, печень не пальпируются • Отсутствие всех симптомов и жалоб, обусловленных клональным новообразованием/гиперэозинофилией, за исключением развившихся необратимых органических изменений, например, фибропластический эндокардит, очаговое поражение нервной системы • Миелограммы - эозинофилы менее 10%, бласты менее 5%, клеточность не повышена • Трепанобиоптат – нормальное соотношение жирового и деятельного костного мозга, а также, клеточных линий миелопоэза
Полный цитогенетический ответ	<p>Не определяются, обнаруженные в дебюте заболевания:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перестройки генов <i>PDGFRA</i>, <i>PDGFRB</i>, <i>FGFR1</i> – при FISH-исследовании • хромосомные аномалии – методом СЦИ при анализе не менее 20 метафаз
Молекулярный ответ	<p>Не определяются, обнаруженные в дебюте заболевания молекулярные маркеры: <i>FIP1L1-PDGFR</i>, <i>ETV6-PDGFRB</i></p>

Первым признаком эффективности иматиниба 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 МО отражают общую быструю динамику ответа и составляют до четырех месяцев терапии. В единичных случаях *FIP1L1-PDGFR*-позитивном новообразовании было зафиксировано более позднее наступление МО (после 12-го месяца), не повлиявшее на безрецидивную выживаемость [6].

Эозинофилия свыше $1.0 \times 10^9/\text{л}$, сохраняющаяся более 4 недель, либо появление в любые сроки признаков прогрессии заболевания, являются показанием к повышению дозы иматиниба:

- 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 недели положительной динамики со стороны эозинофилии или продолжающемся ухудшении течения заболевания в целом можно констатировать резистентность к препарату.

3.1.2 Рекомендации по лечению *PDGFRA-/PDGFRB*-позитивных новообразований, *CEL-NOS* и миелопролиферативного варианта ГЭС при резистентности к иматинибу [24-29].

1. препараты интерферона- α (ИФ- α) в дозе 3 млн. МЕ 3 раза в неделю;
2. гидроксимочевина (ГОМ). Стартовая доза препарата подбирается индивидуально с учетом эффективности и переносимости;
3. полихимиотерапия (ПХТ): «7+3», «5+2», AVAMP и др.

3.1.3 Тактика при *PCM1-JAK2*-позитивном МПЗ-эо. Поскольку новообразование с наличием слитного гена *PCM1-JAK2* как нозология появилось совсем недавно, описан лишь один случай успешного использования ингибитора JAK2-киназы - руксолитиниба при этой форме МПЗ-эо [30]. Отсутствие значимого опыта его применения, неблагоприятный прогноз заболевания, а также, низкая эффективность приведенных выше стандартных методов консервативной терапии дают основания рекомендовать выполнение алло-ТГСК в ранние сроки после подтверждения диагноза.

3.1.4 Рекомендации по лечению специфических осложнений гиперэозинофилии

Адекватная циторедуктивная терапия является основным методом профилактики и борьбы с прогрессированием уже имеющихся осложнений. Рекомендован лейкоцитаферез при необходимости быстрого уменьшения клеточной массы в циркуляции.

При гиперкоагуляционном синдроме с тромбоэмболическими осложнениями, в том числе, ишемическими инсультами головного мозга (наличие клинических проявлений тромбозов и тромбоэмболий) рекомендовано назначение прямых антикоагулянтов гепарина в дозе 24000 МЕ/сут. или препаратов низкомолекулярного гепарина (эноксапарин, фраксипарин, далтепарин). В целом, тактика не отличается от общепринятой при острых тромбозах.

3.2 Хирургическое лечение

Данный вид лечения при заболеваниях, протекающих с эозинофилией, может потребоваться при развитии фибропластического эндокардита. Первые доклинические признаки специфического поражения сердца выявляются при Эхо КГ. В различных сочетаниях

возникают следующие изменения: утолщение стенок желудочков, межжелудочковой перегородки, укорочение створок клапанов, наиболее часто – задней створки митрального клапана, с возникновением регургитации. Со временем формируется фиброз и нарушение эластичности стенок, уменьшение объема желудочков – рестриктивная кардиопатия с тяжелой с недостаточностью кровообращения, уменьшением сердечного выброса, застойными явлениями в малом и, далее, в большом круге кровообращения.

При достижении полной и стабильной ремиссии у пациентов с уже развившемся фибропластическим эндокардитом рекомендована хирургическая коррекция - протезирование створок клапанов.

3.3 Иное лечение

Включает выполнение алло-ТГСК при:

1. *FGFR1*-позитивное новообразование;
2. *PCMI-JAK2*- позитивное новообразование;
3. резистентности к иматинибу и другим вариантам консервативной терапии.

4. Реабилитация

В реабилитации нуждаются, в основном, больные с развившимися специфическими осложнениями: поражение сердца, нервной системы. Рекомендовано использование реабилитационных программ, применяемых в соответствующих областях медицины.

5. Профилактика

Профилактические мероприятия не разработаны. Рекомендуются диспансерное наблюдение осуществляется в течение всей жизни пациента. Частота наблюдения при наличии полного гематологического ответа, либо стабильном течении заболевания (без признаков прогрессирования), составляет, в среднем, 1 раз в год.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Диагноз МПЗ с эозинофилией и гиперэозинофильного синдрома устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, молекулярно-генетические маркеры или другие признаки клональных

изменений гемопоэза, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга). Также важным является исключение других заболеваний как причины эозинофилии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнена консультация врача-паразитолога	Да/Нет	4	D
2	Выполнены консультации врача-кардиолог и врача-ревматолога и врача-невропатолога и врача-аллерголога и врача-гастроэнтеролога	Да/Нет	4	D
3	Выполнен клинический анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и уровня тромбоцитов по мазку	Да/Нет	4	D
4	Выполнен биохимический анализ крови	Да/Нет	4	D
5	Выполнена коагулограмма	Да/Нет	4	D
6	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет	4	D
7	Выполнена ЭКГ	Да/Нет	4	D
8	Выполнена Эхо КГ	Да/Нет	4	D
9	Выполнено УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.	Да/Нет	4	D
10	Выполнена миелограмма	Да/Нет	1+	A
11	Выполнено молекулярно-генетическое исследование методом FISH и/или методом ПЦР	Да/Нет	1+	A
12	Проведена терапия иматинибом	Да/Нет	1++	B

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. Bain BJ. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB* or *FGFR1*. *Haematologica* 2010; 95 (5): 696–698.
4. Klion AD. Eosinophilic Myeloproliferative Disorders. *ASH Education Book*, December 10, 2011 vol. 2011 (no. 1): 257-263.
5. Havelange V, Demoulin J-B. Review of current classification, molecular alterations, and tyrosine kinase inhibitor therapies in myeloproliferative disorders with eosinophilia. *Journal of Blood Medicine* 2013; 4: 111-121.
6. 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.
7. 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.
8. Jackson CC, Medeiros LJ, Miranda RN. 8p11 myeloproliferative syndrome: a review. *Hum Pathol* 2010; Apr; 41 (4): 461-476.
9. Chase A, Bryant C, Score J, and Cross N.C.P. Ponatinib as a targeted therapy for *FGFR1* fusions associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Haematologica* 2013; January; 98 (1): 103–106.
10. Reiter A, Walz C, Watmore A et al. The t(8;9)(p22;p24) is a recurrent abnormality in chronic and acute leukemia that fuses PCM1 to JAK2. *Cancer Res* 2005; 65:2662-2667.
11. Bain BJ, Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? *Br J Haematol* 2014; 166:809-817.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.

13. NMPN Study Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012, www.nordicmpd.org:4.
14. 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.
15. Gotlieb J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2014 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2014; 89: 325-337.
16. Gleich GJ, Lieferman KM, Pardanani A, et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359: 1577-1578.
17. 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.
18. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF, et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood* 2003; 101: 3391-3397.
19. 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.
20. Немченко И.С., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г. с соавт. FIP1L1-PDGFR α -позитивное миелопролиферативное заболевание с гиперэозинофилией: клиническая характеристика и возможности патогенетической терапии. *Тер. архив* 2005; №7: с. 90-92.
21. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 16-25.
22. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736-3741.
23. 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.
24. 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.
25. Bockenstedt PL., Santinga JT., Bolling SF. Alpha-Interferon treatment for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am J Hematol* 1994 Mar; 45 (3): 248-51. 24. Butterfield JH. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis. *Acta Haematol* 2005; 114 (1): 26-40.

26. Sakamoto K, Erdreich-Epstein A, de Clerck Y, et al. Prolonged clinical response to vincristine treatment in two patients with hypereosinophilic syndrome. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 348-351.
27. Jabbour E, Verstovsek S, Giles F, et al. 2-chlorodeoxyadenosine and cytarabine combination therapy for idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 541-546.
28. 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.
29. 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.
30. Rumi E., Milosevic JD, Selleslag D, et al. Efficacy of ruxolitinib in myeloid neoplasms with *PCMI-JAK2* fusion gene. *Ann Hematol* 2015; 94 (11): 1927-1928.
31. 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.

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гематологи;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи общей практики (семейный врач).

Методология сбора доказательств

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск публикаций в специализированных периодических печатных изданиях с импакт-фактором;

Поиск в электронных базах данных.

Базы данных, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PUBMED и MEDLINE. Глубина поиска составляла 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 (таблица П1).

Таблица П1 – Рейтинговая схема для оценки уровня достоверности доказательств

Уровни достоверности 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

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 ее соответствии 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 (таблица П2).

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (таблица П2)

Таблица П2 – Рейтинговая схема для оценки убедительности рекомендаций [31]

Уровни убедительности	Описание
------------------------------	-----------------

рекомендаций	
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 доказательствах из исследований, оцененных как 2+

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

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

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 и практическими врачами.

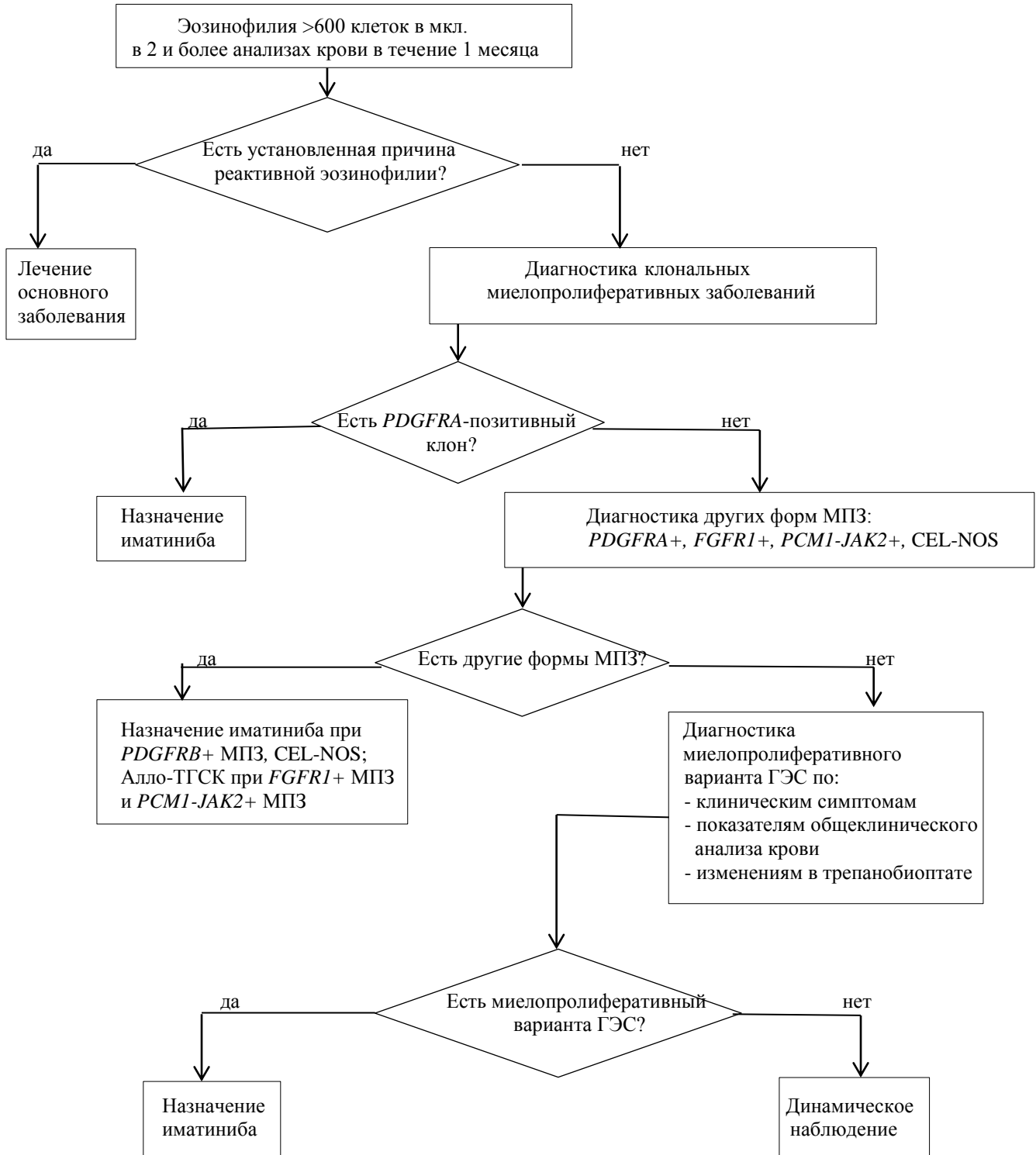
Окончательная редакция:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами авторского коллектива, которые пришли к заключению, что все существенные замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке сведен к минимуму.

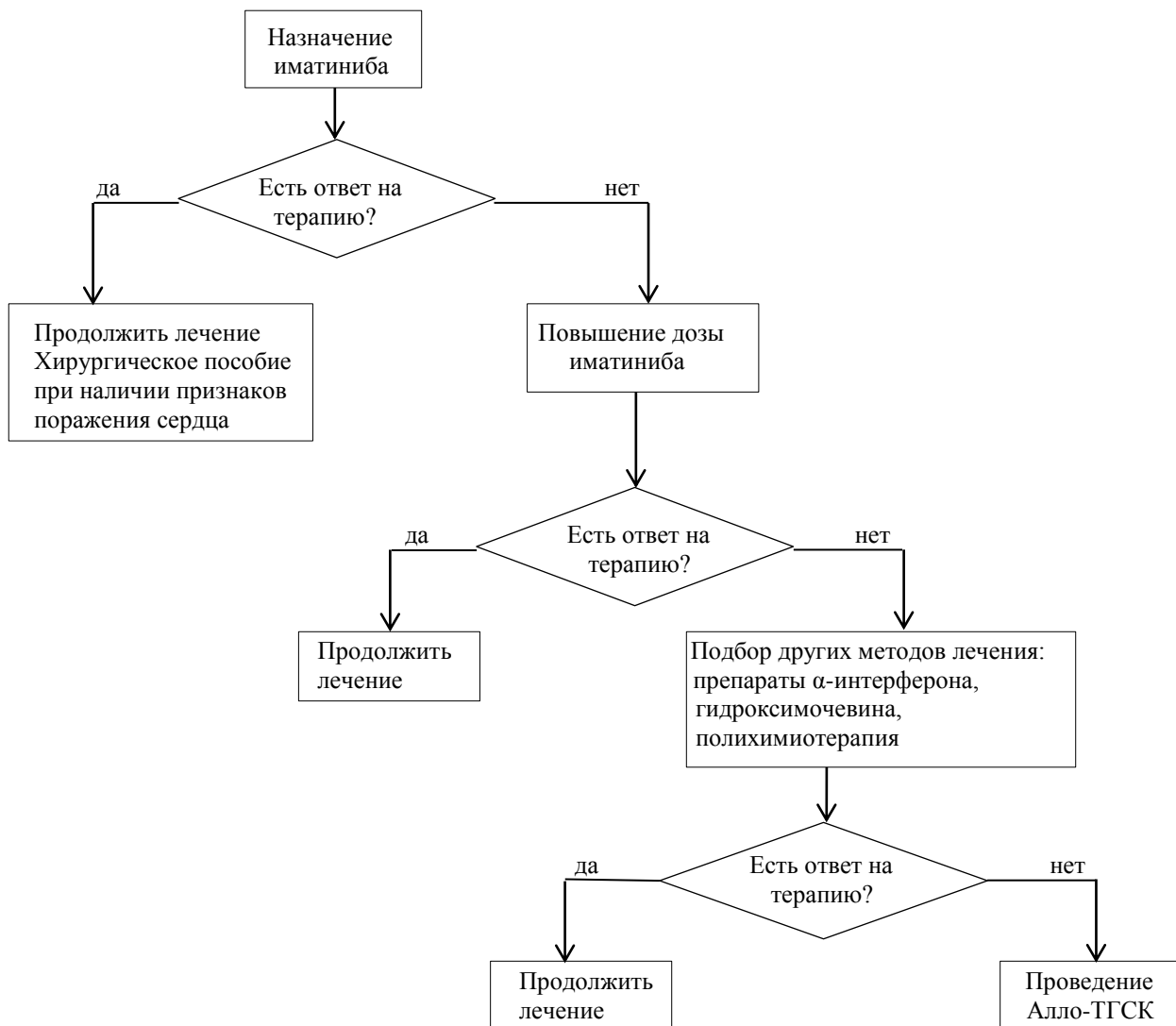
Проект Клинических рекомендаций рассмотрен 15 ноября 2013 г. на Совещании научно-исследовательской группы гематологических центров России, Национальное гематологическое общество, Москва. Клинические рекомендации утверждены на II и III Конгрессах гематологов России (апрель 2014, апрель 2016). Подготовлены обновления для утверждения на IV Конгрессе гематологов России (апрель 2018).

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Блок-схема 1. Алгоритм диагностики миелопролиферативных заболеваний, протекающих с эозинофилией, и определения тактики ведения больных



Блок-схема 2. Алгоритм консервативной терапии больных с миелопролиферативными заболеваниями, протекающими с эозинофилией, и миелопролиферативным вариантом идиопатического гиперэозинофильного синдрома



Приложение В. Информация для пациентов

Диагноз МПЗ с эозинофилией и гиперэозинофильного синдрома устанавливается на основании данных клинико-лабораторных исследований (соответствующие изменения периферической крови, молекулярно-генетические маркеры или другие признаки клональных изменений гемопоэза, гистологические признаки в трепанобиоптате костного мозга). Также важным является исключение других заболеваний как причины эозинофилии.

Целью терапии является сдерживание прогрессирования заболевания, предотвращение развития тяжелых специфических осложнений (поражение сердца, нервной системы, тромбозы), улучшение качества жизни. Терапия *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивных МПЗ основана на применении таргетных препаратов, являющихся ингибиторами соответствующих белков. При правильном подходе к лечению и контроле его результатов продолжительность жизни больных с *PDGFRA*- и *PDGFRB*-позитивными МПЗ не отличается от популяции. Мониторинг результатов лечения осуществляется в соответствии со стандартными критериями оценки ответов.

Больные с МПЗ с эозинофилией и гиперэозинофильным синдромом нуждаются в постоянном динамическом наблюдении у гематолога в течение всей жизни. Частота наблюдения составляет, в среднем, 1 раз в год.

Приложение Г.

Заболевания и состояния, сопровождающиеся реактивной эозинофилией:

Инфекции:

- Паразитозы, особенно тканевые: описторхоз, трихинеллез, токсокароз, эхинококкоз, филяриоз, аскаридоз, стронгилоидоз, шистосомоз;
- Хронические инфекции;
- ВИЧ-инфекция;
- Период восстановления после бактериальных инфекций.

Аллергия:

- Атопические заболевания: бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема, крапивница;
- Пищевая аллергия;
- Лекарственная аллергия - особенно на фоне приема антибиотиков, сульфаниламидов, препаратов, используемых в ревматологии,
- противосудорожных и аллопуринола.

Заболевания легких:

- Острая и хроническая идиопатическая эозинофильная пневмония (болезнь Леффлера).

Заболевания желудочно-кишечного тракта:

- первичный или вторичный эозинофильный эзофагит;
- первичный или вторичный гастроэнтерит, включая целиакию;
- первичный или вторичный колит.

Другие причины аутоиммунного, воспалительного или токсического характера:

- Заболевания соединительной ткани (склеродермия, узелковый периартериит, системная красная волчанка и т.д.);
- Синдром Черга-Страусс (эозинофильный васкулит);
- Эозинофильный фасциит;
- Болезнь Кимура (фолликулярная гиперплазия, эозинофильные инфильтраты, пролиферация венул);

- Саркоидоз;
- Хронический панкреатит;
- Синдром эозинофилии-миалгии.

Злокачественные заболевания:

- Солидные опухоли (особенно с метастазами в костный мозг).
- Лимфопролиферативные заболевания, где эозинофилы не являются частью патологического клона (лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы);
- Наличие клональных Т-лимфоцитов с aberrantным иммунофенотипом (CD3- CD4 +), но без признаков лимфопролиферативного заболевания

Эндокринная недостаточность надпочечников (болезнь Аддисона).