

Clonal eosinophilia

N. B. Mikhaylova, B. V. Afanasyev

SUMMARY

Review is devoted to myeloproliferative disorders with eosinophilia. The new entity is inserted in WHO classification for myeloproliferative neoplasms 2008: myeloid neoplasms associated with eosinophilia and abnormalities of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1*. The discovery of chimeric fusion gene *FIP1L1-PDGFRB* in patients with hypereosinophilic syndrome (HES) was the background for this event. New gene codes the protein with constant tyrosine kinase activity. Nowadays 5 partner genes of *PDGFRA* are known. Fusion genes with *PDGFRB* are revealed in some patients. Myeloproliferative disorders with fusion *PDGFRA* or *PDGFRB* genes are highly sensitive to tyrosine kinase inhibitor — Gleevec, and long-term remissions could be obtained in these patients.

Keywords:

WHO classification of myeloid neoplasms 2008, clonal eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, chronic eosinophilic leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib mesilate.

State Medical University n.a. I. P. Pavlov, St-Petersburg

Контакты: bmt-lymphoma@spmu.rssi.ru

Принято в печать: 19 февраля 2009 г.

Клональные эозинофилии

Н. Б. Михайлова, Б. В. Афанасьев

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен миелопролиферативным заболеваниям, протекающим с эозинофилиями. В классификацию миелоидных новообразований ВОЗ, принятую в 2008 г., вошла новая рубрика — миелоидные неоплазмы, ассоциированные с эозинофилией и поломками *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1*. Предпосылкой к этому послужило открытие J. Cools и соавт. химерного гена, образованного слиянием генов *FIP1L1* и *PDGFRA* у части больных с гиперэозинофильным синдромом. Новый ген продуцирует белок с постоянной тирозинкиназной активностью. В настоящее время известно еще 5 партнерских генов, которые вместе с *PDGFRA* кодируют тирозинкиназы. У некоторых больных выявлены слитные гены с участием *PDGFRB*. Отмечена высокая чувствительность этих заболеваний к ингибитору тирозинкиназы — гливеку, что позволяет получить длительные ремиссии у этой категории больных.

Ключевые слова

классификация миелоидных новообразований ВОЗ (2008), клональные эозинофилии, гиперэозинофильный синдром, хронический эозинофильный лейкоз, ингибиторы тирозинкиназ, иматиниба мезилат.

Эозинофилиями называют состояния, при которых абсолютное число эозинофильных лейкоцитов в крови превышает $0,45 \times 10^9/\text{л}$. По этиологическим и патофизиологическим признакам эозинофилии можно разделить на две основные группы: реактивные (неклональные) эозинофилии и клональные эозинофилии, сопровождающие некоторые болезни кроветворной системы, при которых эозинофилы являются частью злокачественного клона. Выделяют еще одну группу эозинофилий: гиперэозинофильный синдром (ГЭС), при котором диагноз ставят после исключения первых двух категорий заболеваний.¹ Тем не менее в классификации кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. гиперэозинофильный синдром отнесен к миелопролиферативным заболеваниям.² В связи с тем, что подтверждение клональности при ГЭС не всегда возможно, в современной

литературе продолжает встречаться термин «идиопатический ГЭС».³

Наиболее частыми причинами реактивных эозинофилий являются гельминтозы, аллергические состояния, болезни соединительной ткани, солидные опухоли, лимфомы. В этих ситуациях эозинофилия появляется в ответ на повышенную выработку эозинофильных факторов роста. В основе патогенеза неклональных эозинофилий лежит гиперпродукция ИЛ-5 (интерлейкин) Т-хелперами. В зависимости от цитокинового профиля и рецепторного фенотипа различают клетки 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2). Th1-клетки продуцируют ИЛ-2, ИЛ-3, γ -интерферон и ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Для Th2-лимфоцитов характерна секреция ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ГМ-КСФ. Именно Th2-клетки активируются при инфекциях и аллергических состоя-

ниях. Кроме того, активированные эозинофилы способны к аутокринной стимуляции путем секреции ИЛ-1, ИЛ-5, трансформирующего фактора роста альфа (TGF- α) и фактора активации тромбоцитов (PAF).⁴ Как правило, успешное лечение основного заболевания приводит к исчезновению эозинофилии. При ряде злокачественных заболеваний, например Т-клеточных лимфомах, лимфоме Ходжкина и некоторых гемобластозах, лимфомные или лейкозные клетки могут продуцировать цитокины, стимулирующие пролиферацию нормальных эозинофилов.⁵ Н. Dombret (2000) назвал такие эозинофилии параклональными.⁶

Среди клональных эозинофилий можно выделить две подгруппы заболеваний в зависимости от основного опухолевого субстрата. К первой подгруппе можно отнести заболевания, при которых большую часть злокачественного клона представляют не эозинофилы, а, например, бластные клетки при острых лейкозах. Эозинофилы являются частью опухолевого клона, т. к. в них обнаруживаются те же цитогенетические aberrации. Типичным примером может быть наличие Ph-хромосомы в эозинофилах при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). К этой группе относятся эозинофилии, сопровождающие целый ряд гемобластозов: 1) острый миелонобластный лейкоз (ОММЛ) с inv(16)(p13;q22) или t(16;16)(p13;q22) (CBF β /MYH11), 2) ХМЛ, 3) атипичный ХМЛ, 4) миелодиспластические синдромы, 5) системные заболевания тучных клеток.^{7,8}

С 1992 г. известно еще одно миелопролиферативное заболевание с эозинофилией и фиксированной хромосомной поломкой в локусе 8p11-12 с облигатным вовлечением гена *FGFR1* (рецептор 1 фактора роста фибробластов), имеющее название «8p11-12 миелопролиферативный синдром или синдром стволовой клетки лимфомы/лейкоза (stem cell syndrome lymphoma/leukemia)». По сути, эта патология представляет собой бифенотипическую опухоль и имеет черты BCR/ABL-негативного миелопролиферативного заболевания и лимфомы, обычно из Т-клеточных предшественников. Принято считать, что первый заболевание описан L. V. Abruzzo и соавт.⁹ В 1992 г. они сообщили о трех случаях Т-лимфобластной лимфомы с эозинофилией и последующим развитием миелопролиферативного заболевания. Авторы предположили последовательное развитие двух патологий, при этом они считали, что лимфопротиперация послужила почвой для появления миелопролиферативного заболевания. В этом же году Р. Н. Rao и соавт. описали аналогичный случай и подтвердили его как гистологически, так и цитогенетически.¹⁰ Тремя годами позже R. C. Inhorn и соавт. предположили, что лимфобластная лимфома с эозинофилией и миелоидной пролиферацией с t(8;13)(p11-12;q11-12) является самостоятельным заболеванием.¹¹ Термин «8p11 миелопролиферативное заболевание» впервые применил D. Macdonald и соавт. в 1995 г.¹² Характерная транслокация (8;13) приводит к образованию слитного гена, состоящего из *ZNF198* («цинкового пальца») и тирозинкиназного домена *FGFR1* (рис. 1).

Ген *FGFR1* располагается на хромосоме 8 в локусах p11 и p12 и имеет 19 экзонов. *ZNF198* находится на хромосоме 13 на участке 11-12 и кодирует 150 kDa белок, состоящий из 1377 аминокислот. Транслокация (8;13)(p11-12;q11-12) приводит к слиянию 5 доменов «цинкового пальца» и его пролинового домена с цитоплазматическим тирозинкиназным доменом *FGFR1*. Новый ген кодирует белок с постоянной тирозинкиназной активностью, индуцирующей повышенную клеточную пролиферацию через различные сигнальные пути, и прежде всего STAT 5.¹³ Наиболее частым партнером *FGFR1* является ген *ZNF198*. Однако в настоящее время известно по крайней мере 7 партнерских генов, которые,

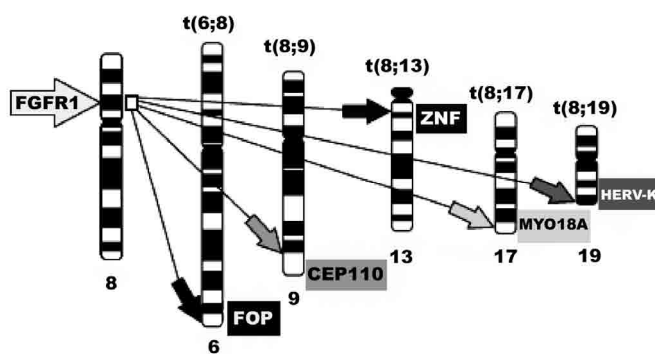


Рис. 1. Схема образования слитных генов с участием *FGFR1*. Точка разрыва на хромосоме 8 всегда расположена в локусе p11-12. Разрывы в партнерских хромосомах расположены в области локализации различных генов: *FOP*, *CEP110*, *ZNF*, *MYO18A*, *HERV-K*

сливаясь с *FGFR*, кодируют слитные (fusion) белки с тирозинкиназной активностью. К ним относятся: *FOP/FGFR10P* (6q27), *CEP110* (9q33), *BCR* (22q11), *HERV-K* (19q13), *FGFR10P2* (12p11), *TIF1* (7q34), *MYO18A* (17q23).¹⁴ В дебюте клинической картины синдрома 8p11-12 может быть гиперэозинофилия и лимфаденопатия. Позднее появляется лейкоцитоз (до 40×10^9 /л) с моноцитозом в периферической крови. Для миелограммы характерна гиперклеточность с расширенным миелоидным ростком и нормальным количеством бластов. В гистологических препаратах лимфоузлов обычно обнаруживают диффузную лимфоидную инфильтрацию со значительным количеством эозинофилов. Фенотип опухолевых клеток костного мозга и лимфоузлов может быть различным, однако цитогенетические исследования, включая FISH-метод (флюоресцентная гибридизация *in situ*), выявляют одну и ту же транслокацию с участием 8p11-12 как в миелоидных, так и лимфоидных клетках.

Течение заболевания довольно агрессивное. У многих пациентов удается получить частичный ответ или стабилизацию заболевания с помощью полихимиотерапии (СНОР, hyperCVAD), но затем неизбежно наступает рецидив заболевания, и пациенты погибают от трансформации в острый лейкоз в среднем в течение 1,5 года от начала заболевания.¹⁵ Имеется указание на единственный случай длительной ремиссии у 46-летнего больного, полученной после аллогенной трансплантации костного мозга.¹⁶ Доступные в клинической практике ингибиторы тирозинкиназ неэффективны. Тем не менее наличие слитного белка *FGFR1* делает привлекательной идею целевой (таргетной) терапии. Предпосылкой служит успешное применение малых молекул, способных ингибировать многие белковые киназы (препарат РКС412), на мышинной модели эозинофильного миелопролиферативного заболевания, а также кратковременный эффект этого препарата у одного пациента.¹⁷

Вторую подгруппу клональных эозинофилий представляют заболевания, при которых основной патологический клон представлен эозинофилами. Именно эта подгруппа за

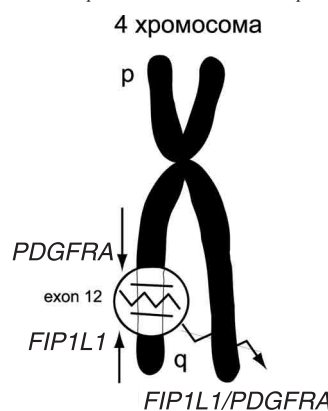


Рис. 2. Хромосомная поломка при миелопролиферативном заболевании, ассоциированном с эозинофилией и реаранжировкой *PDGFRA*

последние 5 лет претерпела наибольшие изменения с точки зрения понимания молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе эозинофилии. В классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей 2001 г. в рубрике миелопролиферативных заболеваний выделяли два заболевания, объединенных в одну группу: хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ)/гиперэозинофильный синдром (ГЭС).¹⁸ В 2003 г. произошло событие, изменившее взгляд на природу ГЭС: J. Cools и соавт. выявили у большей части больных ГЭС новый химерный ген, образованный слиянием *FIP1L1* (Fip1-подобный-1) с геном *PDGFRα* в результате интерстициальной делеции на длинном плече хромосомы 4 протяженностью 800 kb del(4)(q12;q12)¹⁹ (рис. 2).

Таким образом, впервые был доказан миелопролиферативный характер ГЭС, по крайней мере у части пациентов. Ген *FIP1L1* кодирует белок, гомологичный дрожжевому белку *Saccharomyces cerevisiae*, состоящему из 520 аминокислот и участвующему в синтезе РНК. Подробно его функции не изучены. Известно, что он достаточно распространен и встречается у растений, червей, насекомых, мышей и крыс. Ген *PDGFRα* кодирует α-рецептор тромбоцитарного фактора роста. Точки разрыва генов *FIP1L1* и *PDGFRα* индивидуальны у каждого больного: в *FIP1L1* разрыв может находиться в любом месте на участке в 40 kb, затрагивая интроны с 7-го по 10-й, в то время как повреждение *PDGFRα* происходит на очень небольшом пространстве и всегда располагается в экзоне 12 *PDGFRα*. Химерный ген *FIP1L1/PDGFRα* кодирует образование белка FIP1L1/PDGFRα, имеющего функцию тирозинкиназы, которая постоянно находится в активном состоянии. Механизм, поддерживающий постоянную активность FIP1L1/PDGFRα, точно неизвестен. Однако в эксперименте доказано, что обязательным фактором, приводящим к персистенции тирозинкиназы, является полная или частичная элиминация юкстамембранного домена PDGFRα.²⁰ Также остается открытым вопрос, почему новая тирозинкиназа приводит к пролиферации именно эозинофилов. Есть мнение, что FIP1L1/PDGFRα стимулирует пролиферацию и обеспечивает выживание эозинофилов посредством активации различных сигнальных путей, в т. ч. фосфоинозитол-3-киназы, EKR и STATS.¹⁹

K. Ishihara и соавт. (2008) предполагают, основываясь на экспериментальных данных, что слитный ген вызывает пролиферацию эозинофилов клеточной линии EOL-1 посредством индукции экспрессии c-MYC через сигнальные пути ERK и JNK.²¹ В настоящее время нет данных, касающихся

экспрессии *FIP1L1* на эозинофилах у здоровых лиц. Ген *FIP1L1/PDGFRα* был обнаружен с помощью FISH и RT-PCR (обратная транскриптазная полимеразная цепная реакция) в зрелых эозинофилах, нейтрофилах, мононуклеарных клетках и ранних гемопоэтических предшественниках больных с эозинофилией и системным мастоцитозом. Возможно, этот ген экспрессирован на всех миелоидных линиях, но эозинофилы особенно чувствительны к пролиферативному сигналу белка FIP1L1/PDGFRα. Поиск нового гена был инициирован работой G. J. Gleich и соавт., показавшими эффективность иматиниба мезилата (гливек) у 5 пациентов с ГЭС.²²

В настоящее время известно более 100 случаев миелопролиферативного заболевания, характеризующегося эозинофилией и хромосомной поломкой del(4)(q12;q12) и продукцией белка FIP1L1-PDGFRα. Однако в последнее время описаны заболевания с другими цитогенетическими aberrациями с участием *PDGFRα*. К ним относятся заболевания с t(4;22)(q12;q11) с образованием гена *BCR-PDGFRα*, заболевания с комплексным кариотипом с вовлечением хромосом 3, 4 и 5 (ген *KIF5B-PDGFRα*), с ins(9;4)(q33;q12;q25) (ген *CDK5RAP2-PDGFRα*), с t(4;12)(q12;p13) (ген *ETV6-PDGFRα*), с t(2;4)(p24;q12) (ген *STRN-PDGFRα*).²³ Средняя встречаемость гена *FIP1L1-PDGFRα* среди больных с гиперэозинофилией составляет 23 % (от 3 до 56 %).²⁴⁻²⁶ В 1994 г. T. R. Golub и D. G. Gilliland впервые выявили ген *ETV6-PDGFRB* у больных с признаками хронического миеломоноцитарного лейкоза с эозинофилией и t(5;12).²⁷ На сегодняшний день имеется описание более 15 различных слитных генов с участием *PDGFRB*. Известные слитные гены с участием *PDGFRB* суммированы в работе J. Gotlib и J. Cools (2008).²³ Данные приведены в табл. 1.

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, у пациентов с экспрессией *PDGFRB* имеются вполне определенные транслокации с участием локуса 33 хромосомы 5. При этом у больных диагностируются различные хронические миелопролиферативные заболевания с обязательной эозинофилией. На хромосоме 5 расположены гены, кодирующие цитокины, ответственные за эозинофилопоз (ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ).⁴¹ Поломки можно выявить как с помощью традиционного цитогенетического исследования, так и FISH-методом. Встречаемость этих реаранжировок очень мала (менее 1 %), все случаи чрезвычайно чувствительны к терапии гливекком, особенно с t(5;12)(q33;p13). В 2008 г. заболевания, при которых доказаны определенные цитогенетические поломки (миелоидные опухоли, ассоциированные

Таблица 1. Хромосомные поломки с участием гена *PDGFRB* у больных с миелопролиферативными заболеваниями и эозинофилией²³

Слитный ген	Хромосомная поломка	Диагноз	Автор
<i>ETV6-PDGFRB</i>	t(5;12)(q33;p13)	ХММЛ	T. R. Golub и соавт. ²⁷
<i>WDR48-PDGFRB</i>	t(1;3;5)(p36;p21;q33)	ХЭЛ	C. Curtis и соавт. ²⁸
<i>GPIA1-PDGFRB</i>	der(1)t(1;5)(p34;p33), der(5)t(1;5)(p34;q15), der(11)ins(11;5)(p12;q15;q33)	ХЭЛ	C. Walz и соавт. ²⁹
<i>TPM3-PDGFRB</i>	t(1;5)(q21;q33)	ХЭЛ	R. Rosati и соавт. ³⁰
<i>PDE4DIP-PDGFRB</i>	t(1;5)(q23;q33)	МПЗ/МДС	K. Wilkinson и соавт. ³¹
<i>PRKG2-PDGFRB</i>	t(4;5;5)(q23;q31;q33)	ХБЗ	C. Walz и соавт. ²⁹
<i>GOLGA4-PDGFRB</i>	t(3;5)(p21-25;q31-35)	ХЭЛ	C. Curtis и соавт. ²⁸
<i>HIP1-PDGFRB</i>	t(5;7)(q33;q11.2)	ХММЛ	T. S. Ross и соавт. ³²
<i>CCDC6-PDGFRB</i>	t(5;10)(q33;q21)	ХМЛ/МПЗ	J. Schaller и соавт. ³³
<i>GIT2-PDGFRB</i>	t(5;12)(q31-33;q24)	ХЭЛ	C. Walz и соавт. ²⁹
<i>NIN-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q24)	Ph-ХМЛ	J. L. Vizmanos и соавт. ³⁴
<i>KIAA1509-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	ХММЛ	R. L. Levine и соавт. ³⁵
<i>CEV14-PDGFRB</i>	t(5;14)(q33;q32)	ОМЛ	A. Abe и соавт. ³⁶
<i>TP53BP1-PDGFRB</i>	t(5;15)(q33;q22)	Ph-ХМЛ	F. H. Grand и соавт. ³⁷
<i>NDE1-PDGFRB</i>	t(5;16)(q33;p13)	ХММЛ	R. La Starza и соавт. ³⁸
<i>RABEP1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p13)	ХММЛ	M. Magnusson и соавт. ³⁹
<i>SPECC1-PDGFRB</i>	t(5;17)(q33;p11.2)	ЮММЛ	C. Morerio и соавт. ⁴⁰

Примечание. ХММЛ — хронический миеломоноцитарный лейкоз; МПЗ — миелопролиферативное заболевание; МДС — миелодиспластический синдром; ХБЗ — хроническое базофильное заболевание; ОМЛ — острый миелолейкоз; ЮММЛ — ювенильный миеломоноцитарный лейкоз; ХЭЛ — хронический эозинофильный лейкоз.

Современная классификация миелоидных новообразований, принятая ВОЗ в 2008 г., выглядит следующим образом:²

1. Острые миелоидные лейкозы.
2. Миелодиспластические синдромы (МДС).
3. Миелопролиферативные неоплазмы (МПН).
 - 3.1 Хронический миелолейкоз.
 - 3.2. Истинная полицитемия.
 - 3.3. Эссенциальная тромбоцитемия.
 - 3.4. Первичный миелофиброз.
 - 3.5. Хронический нейтрофильный лейкоз.
 - 3.6. Хронический эозинофильный лейкоз неспецифицированный.
 - 3.7. Гиперэозинофильный синдром.
 - 3.8. Болезнь тучных клеток.
 - 3.9. Миелопролиферативные неоплазмы неклассифицируемые.
4. МДС/МПН.
 - 4.1. Хронический миеломоноцитарный лейкоз.
 - 4.2. Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз.
 - 4.3. Атипичный хронический миелолейкоз.
 - 4.4. МДС/МПН неклассифицируемые.
5. Миелоидные неоплазмы, ассоциированные с эозинофилией и поломками *PDGFRA*, *PDGFRB* и *FGFR1*.
 - 5.1. Миелоидные неоплазмы, ассоциированные с реаранжировкой *PDGFRA*.
 - 5.2. Миелоидные неоплазмы, ассоциированные с реаранжировкой *PDGFRB*.
 - 5.3. Миелоидные неоплазмы, ассоциированные с реаранжировкой *FGFR1*.

Примечание. Цветом выделены заболевания, которые в классификации ВОЗ 2001 г. могли быть отнесены к ХЭЛ/ГЭС.

с *PDGFRA*-реаранжировкой, *PDGFRB*-реаранжировкой и *FGFR1*-перестройкой), выделены в отдельную рубрику и исключены из категории ГЭС.²

На рис. 3 приведена модифицированная схема, предложенная A. Tefferi и J. W. Vardiman для диагностики первичных эозинофилий.²

Таким образом, понятие ГЭС в новой классификации существенно сузилось. Возможно, параллельно с развитием молекулярной генетики и появлением новых методик будут идентифицированы новые категории заболеваний, которые на сегодняшний день входят в состав ГЭС. Доказать наличие патогенного клона эозинофилов довольно сложно.⁴²

Цитогенетическое исследование костного мозга и метод FISH не всегда информативны. Поэтому в разное время были предложены дополнительные методы, позволяющие выявить клон злокачественных клеток: исследование клональных цитогенетических поломок в культуре эозинофилов; определение экспрессии одного аллоэнзима глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эозинофилах, полученных от гетерозигот; выявление X-связанного полиморфизма ДНК в гене фосфоглюцераткиназы; PCR-амплификация локуса андрогенового рецепторного гена человека (HUMARA).⁴³

Наряду с явными доказательствами клональности существует ряд косвенных признаков, указывающих на возможную клональную природу эозинофилий: дисплазия клеток крови и костного мозга, выраженный миелофиброз, низкая активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах, нормальный уровень цитокинов, прежде всего ИЛ-5, в сыворотке крови.⁴⁴

ХЭЛ является заболеванием, при котором опухолевый клон представлен эозинофилами. Признаки, характерные для ХЭЛ, суммированы В. J. Vain (1996).⁴⁵

1. Количество бластных клеток в костном мозге повышено, но составляет менее 30 % от клеток костного мозга. (В современной интерпретации количество бластных клеток должно быть менее 20 %.)
2. Имеются клинические и гематологические признаки, характерные для лейкоза: гепатомегалия, спленомегалия, анемия и тромбоцитопения.
3. Клональность эозинофилов может быть выявлена при исследовании X-связанного полиморфизма, определении клональной мутации или цитогенетических поломок.
4. Появление перечисленных выше признаков клональности в процессе наблюдения за пациентом с эозинофилией или развитии острого миелолейкоза. В этом случае диагноз ХЭЛ ставится ретроспективно.

При наличии у больного перечисленных критериев следует диагностировать ХЭЛ. Специфических хромосомных aberrаций для ХЭЛ не существует. Наиболее часто встречаются трисомия 8, изохромосома 17q, моносомия 7, поломки хромосом 4, 6, 10, 15.⁴⁶ Транслокации с участием хромосомы 5 — t(5;12)(q31-q33;p12-13), t(5;7), t(5;10) — ранее считали характерными для ХЭЛ. Согласно новой классификации, заболевания с данными цитогенетическими перестройками следует относить к рубрике «миелоидные неоплазмы, ассоциированные с реаранжировкой *PDGFRB*».



Рис. 3. Алгоритм диагностики первичных эозинофилий: ПК — периферическая кровь; КМ — костный мозг

Для ХЭЛ характерно хроническое течение, но также, как при хроническом миелодиспластическом синдроме или миелодиспластических синдромах, у части больных может происходить бластная трансформация.

Диагноз ГЭС может быть поставлен при исключении всех других известных клональных и неклональных заболеваний, проявляющихся выраженной эозинофилией. Это редкое гематологическое заболевание характеризуется постоянной эозинофилией крови, костного мозга, инфильтрацией тканей эозинофилами, повреждением внутренних органов. Впервые заболевание описали в 1956 г. работавшие в Каролинском университете (Стокгольм, Швеция) В. Engfeldt и R. Zetterstrom и назвали его «диссеминированной эозинофильной коллагеновой болезнью». ⁴⁷ В России первое сообщение о больном с подобными симптомами было сделано Я. В. Благосклонной и Б. В. Афанасьевым в 1972 г. ⁴⁸ Термин «ГЭС» был предложен W. R. Hardy и R. E. Anderson в 1967 г. ⁴⁹ Диагноз основывается на трех критериях, сформулированных М. J. Chusid и соавт. в 1975 г.: 1) постоянная эозинофилия, продолжающаяся более 6 мес. с уровнем эозинофилов в крови более $1,5 \times 10^9/\text{л}$; 2) вовлечение в процесс внутренних органов, чаще всего сердца, легких, центральной и периферической нервной системы, кожи; 3) отсутствие других заболеваний, протекающих с эозинофилией, включая гельминтозы, аллергические состояния, гемобластозы. ⁵⁰ J. Gotlib и J. Coombs (2008) указывают, что длительность эозинофилии более 6 мес. в наше время может быть исключена из критериев постановки диагноза, потому что обычно лечение начинается на более ранних этапах. ²³

Заболевание чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 9:1), обычно в возрасте от 20 до 50 лет, хотя известны случаи ГЭС у детей. ⁵¹ У большинства больных лейкоциты крови не превышают $25 \times 10^9/\text{л}$ с содержанием эозинофилов 30–70 %. В костном мозге также наблюдается эозинофилия (30–60 %), при этом количество бластных клеток не увеличено. ⁴⁴

Независимо от механизма развития эозинофилии могут протекать злокачественно с поражением жизненно важных органов, прежде всего сердца, легких, ЦНС, и приводить к гибели больных. Наиболее частой причиной поражения внутренних органов является инфильтрация тканей эозинофилами, секретирующими специфические белки. Поэтому контроль за уровнем эозинофилов в крови и тканях чрезвычайно важен для долгосрочного прогноза как при реактивных эозинофилиях, так и при клональных заболеваниях. В основе органного повреждения лежат различные механизмы. Содержимое гранул активированных эозинофилов, попадая в окружающие ткани, вызывает тромбозы, повреждения эндотелия, нервных окончаний. ⁵² Эозинофилы секретируют большой основной протеин (МБП), эозинофильный катионный протеин (ЕСР), а также фактор стволовых клеток (SCF) и фактор роста нейронов (NGF). Все перечисленные вещества воздействуют на тучные клетки, активируя их (рис. 4).

В ответ тучные клетки продуцируют цитокины, вызывающие пролиферацию эозинофилов (ИЛ-3, ИЛ-5, ГМ-КСФ). Таким образом замыкается круг взаимодействия эозинофилов и тучных клеток. В результате увеличивается секреция тучными клетками провоспалительных биологически активных веществ: гистамин, триптаза и простагландин 2. ⁴⁶ Триптаза участвует во многих патологических состояниях, характеризующихся развитием фиброза, например при бронхолитической обструктивной пневмонии, интерстициальном фиброзе почек.

Многие исследования показали, что триптаза тучных клеток способна стимулировать пролиферацию фибробластов, что, в свою очередь, способствует развитию фиброза

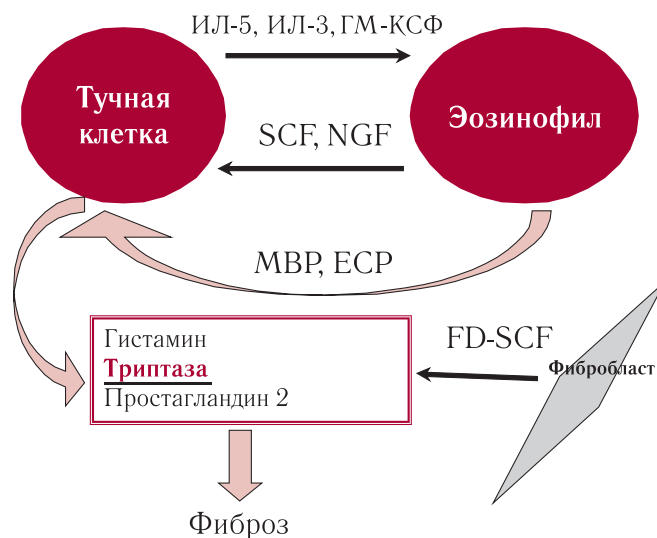


Рис. 4. Схема развития фиброза при длительно существующих эозинофилиях: SCF — фактор стволовых клеток; NGF — фактор роста нейронов; МБП — большой основной протеин; ЕСР — эозинофильный катионный протеин; FD-SCF — фибробластный фактор стволовых клеток

тканей, включая эндомикардиальный фиброз, фиброз легких и миелофиброз. Повышенная активность сывороточной триптазы в сочетании с хромосомной aberrацией *FIP1L1/PDGFR* ассоциируется с отсутствием эффекта от терапии, направленной только на подавление функции эозинофилов, но не тучных клеток, и является плохим прогностическим фактором у больных с эозинофилией. Следует отметить, что глиевек в таких ситуациях приводит не только к снижению уровня эозинофилии, но и к исчезновению атипичных тучных клеток, нормализации активности триптазы в сыворотке крови и ликвидации миелофиброза.

Клиническая картина при ХЭЛ, ГЭС и миелопролиферации, ассоциированной с эозинофилией и перестройками *PDGFR*, а также *PDGFRB*, во многом сходна и определяется эозинофильной инфильтрацией органов и тканей и развитием фиброза. На начальных стадиях заболевания могут протекать бессимптомно и выявляться случайно (12 %). В других случаях больные жалуются на утомляемость (26 %), кашель (24 %), одышку (16 %), боль в мышцах и отеки (14 %), сыпь на коже или лихорадку (12 %), нарушения зрения (10 %). ⁵³⁻⁵⁶ Кроме постоянной эозинофилии в крови может наблюдаться лейкоцитоз (обычно менее $25 \times 10^9/\text{л}$, хотя иногда уровень лейкоцитов достигает $90 \times 10^9/\text{л}$, что ассоциируется с плохим прогнозом). Эозинофилы в крови, как правило, зрелые, иногда обнаруживаются эозинофильные клетки-предшественники (при клональных эозинофилиях). При световой микроскопии часто наблюдаются морфологические изменения эозинофилов в виде уменьшения количества гранул и их размера, вакуолизация цитоплазмы, гиперсегментация ядра. Иногда имеется абсолютная нейтропения и базофилия. Активность щелочной фосфатазы лейкоцитов может быть повышенной, нормальной и пониженной. Сывороточный уровень витамина B_{12} и белков, связывающих витамин B_{12} , обычно нормальный или повышенный. У 15–30 % больных имеется тромбоцитопения или тромбоцитоз, анемия встречается приблизительно в 50 % случаев. Спленомегалия обнаружена у 40 % больных. При этом могут быть явления гиперспленизма.

Частота и характер вовлечения внутренних органов и тканей при ГЭС были проанализированы P. F. Weller и G. J. Bubleу в 1994 г. ⁵⁷ Следует заметить, что среди больных, объединенных в группу ГЭС в 1994 г., безусловно, находились пациенты с клональными эозинофилиями. За основу

Таблица 2. Частота вовлечения внутренних органов при гиперэозинофильном синдроме

Органы и системы	Вариант поражения	Всего, %
Сердце	Рестриктивный перикардит	58
	Эндомиокардит	
	Эндомиокардиальный фиброз	
	Инфаркт	
	Регургитация в результате фиброза клапанов	
Кожа	Кардиомиопатия	56
	Отек Квинке	
	Сыпь (уртикарная, папулезная, везикулезная)	
	Изъязвления слизистых оболочек	
Нервная система	Микротромбоз	54
	Тромбоэмболии в мозг	
	Периферическая нейропатия	
	Дисфункция ЦНС	
	Эозинофильный менингит	
	Эпилепсия	
Легкие	Деменция	49
	Эозинофильный инфильтрат	
	Фиброз	
Селезенка	Плеврит	43
	Эмболия	
Печень	Инфаркт	30
	Гепатит	
	Фиброз	
Глаза	Холангит	23
	Микротромбы сетчатки	
	Васкулит	
ЖКТ	Артериит	23
	Асцит	
	Диарея	
	Гастрит	
	Колит	
	Панкреатит	

были взяты три крупных исследования, проведенные в различных медицинских центрах США, Франции и Англии.⁵³⁻⁵⁵ Всего было обследовано 105 пациентов. Данные этих работ приведены в табл. 2.

Поражение сердца — наиболее частое и грозное осложнение, приводящее к гибели больных, может наблюдаться не только при ГЭС, клональных эозинофилиях, но и при симптоматических, длительно существующих эозинофилиях. Эозинофилы проникают через эндотелий сосудов в эндокард, где происходит их дегрануляция. Доказательством причастности эозинофильных протеинов и ферментов к патологическим процессам в сердце при эозинофилии могут служить данные, полученные Р. С. Tai и соавт.⁵⁸ При биопсии сердца у 18 больных ГЭС в эндотелии коронарных сосудов и эндокарде были замечены отложения эозинофильной пероксидазы и эозинофильного катионного белка. А. Slungaard и соавт. (1993) показали, что белки, содержащиеся в эозинофильных гранулах, аккумулируются на поверхности эндотелия эндокарда и ингибируют естественный антикоагулянт белок С и клеточный рецептор тромбомодулина.⁵⁹ В результате образуется эндокардиальный тромбоз, часто имеющийся у больных ГЭС.

Существует и другой возможный механизм образования тромбов с участием тромбоцитов. Эозинофилы способны продуцировать трансформирующие факторы роста: TGF- α и TGF- β_1 . Последний не экспрессируется эозинофилами у здоровых лиц. Показано, что TGF- β_1 приводит к внеклеточному образованию коллагена и ассоциируется с развитием выраженного фиброза не только при ГЭС, но и при других заболеваниях.⁶⁰ Механизм, посредством которого активированные эозинофилы мигрируют к сердцу, не вполне понятен.

Возможно, определенную роль играют молекулы адгезии (межклеточные молекулы адгезии I — ICAM-1 и лейкоцитарный фактор адгезии — LFA), рецепторы к которым обнаружены на мембране активированных эозинофилов. Эозинофилы, так же как и другие гранулоциты, экспрессируют антиген Sialyl-Lewis X (CD15), который, в свою очередь, связывается с селектинами на эндотелиальных клетках и тромбоцитах.

Селектины — поверхностные молекулы, которые экспрессируются на лейкоцитах (L-селектины) и эндотелиальных клетках (P-селектины, E-селектины) и вовлекаются в лейкоцитарную адгезию, увеличивая их тропность к лимфоидной ткани и адгезию к эндотелию при остром воспалении. Кроме того, активированные эозинофилы экспрессируют дополнительные молекулы адгезии семейства интегринов: LFA-1, MAC-1 и VLA-4, обеспечивающие миграцию эозинофилов в зону воспаления.

Впервые изменения в сердце у больных с эозинофилией в 1936 г. описал W. Loeffler.⁶¹ С течением времени у больных развивались хроническая сердечная недостаточность, поражение клапанов сердца, в обоих желудочках появлялись фиброзные утолщения стенок и тромботические массы. W. Loeffler назвал это поражение сердца «фибропластическим паритетальным эндокардитом».

К факторам риска развития тяжелого поражения сердца относятся мужской пол пациента, HLA-Bw44-позитивность, наличие спленомегалии, тромбоцитопении, повышенный уровень витамина B₁₂, гипогранулярные или вакуолизированные эозинофилы, наличие клеток-предшественников в периферической крови. К благоприятным признакам относятся принадлежность к женскому полу, гипергаммаглобулинемия, повышенный уровень IgE и циркулирующие иммунные комплексы.

Повреждение сердца проходит три стадии:

- 1) острая некротическая стадия (средняя длительность — 5 нед.);
- 2) тромботическая стадия (развивается спустя примерно 10 мес. персистирующей эозинофилии);
- 3) фибротическая стадия (наблюдается у больных с длительностью эозинофилии более 2 лет).

Некротическая стадия часто протекает бессимптомно, характеризуется повреждением эндокарда, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией миокарда. На ЭКГ изменений, как правило, не находят, и для диагностики этой стадии требуется биопсия миокарда левого желудочка. Во II стадии формируются тромбы вдоль поврежденного эндокарда одного или обоих желудочков, реже — предсердий. Клапанный аппарат чаще остается интактным. В III стадии развитие фиброза приводит к митральной и/или трикуспидальной регургитации, эндокардиальному фиброзу и рестриктивной кардиомиопатии. II и III стадии протекают с болью, одышкой, сердечной недостаточностью, изменениями на ЭКГ (инверсия зубца T), ЭКГ-признаками кардиомегалии, утолщением клапанов и наличием тромботических масс в желудочках. Возможно снижение фракции выброса левого желудочка.⁶⁰ Застойная сердечная недостаточность отмечена у 50–75 % больных, шумы митральной регургитации — у 50 %. Наиболее частые симптомы — боль в грудной клетке и одышка. Системные тромбоэмболии развились у 4 % больных. Аномалии аортальных клапанов встречались в единичных случаях. У 42 % больных клинические симптомы отсутствовали.

По данным авторов, наиболее чувствительным методом определения патологических изменений в сердце была эхокардиография. Аномалии при эхокардиографии выявлены у 82 % больных ГЭС, в т. ч. и у пациентов, не имеющих

клинических проявлений заболевания. Наиболее частым отклонением от нормы было утолщение стенки левого желудочка. Изучение патологической картины изменений в сердце по данным аутопсий выявило четыре основные черты: эндокардиальный фиброз с вовлечением в процесс митрального клапана и поддерживающих структур, тромбоз эндокарда с инфильтрацией эозинофилами, фиброзирование мелких интрамуральных коронарных сосудов, их тромбоз и воспаление, эозинофильная инфильтрация миокарда (встречается не всегда).

Неврологические осложнения могут быть трех типов.⁶²

1. Тромбозэмболические осложнения различной степени тяжести. Тромботические массы формируются в обоих желудочках сердца, но чаще отрыв тромбов происходит из левого желудочка. Эмбол через аорту попадает в сонную артерию и далее в сосуды головного мозга. Клиническая картина существенно не отличается от ишемического инсульта и зависит от локализации тромба в сосудах головного мозга: могут быть гемипарезы, нарушение речи и т. д. Иногда они носят транзиторный характер. Имеется тенденция к рецидивированию. Кроме того, может происходить местное внутрисосудистое тромбообразование в церебральных сосудах аналогично тому, как это происходит на эндотелии коронарных сосудов и эндокарде.

2. Первичное поражение ЦНС: изменения в поведении, ухудшение памяти, атаксия, судороги, деменция, внутричерепные кровоизлияния. Характерны признаки поражения двигательных нервов, снижение глубоких сухожильных рефлексов, положительный симптом Бабинского. Причины поражения ЦНС неясны. Наиболее вероятная причина — эозинофильная инфильтрация различных структур головного мозга. Однако известно 4 случая аутопсии больных ГЭС с поражением ЦНС, при которых не удалось выявить каких-либо повреждений головного мозга.

3. Неврологическая патология периферической нервной системы встречается у 50 % всех больных ГЭС с вовлечением нервной системы. Основными клиническими проявлениями являются сенсорные и моторные полинейропатии, парестезии, боль в мышцах, радикулопатии, мышечная атрофия. Биопсия в месте повреждения обычно выявляет аксоновую нейропатию с различным уровнем разрушения аксона. Как правило, не удается обнаружить признаков васкулита или эозинофильной инфильтрации. Этиология периферической нейропатии во многом не определена. S. Мопасо и соавт. предполагают, что повреждение эндотелиальных клеток ведет к капиллярному блоку и повышает внутринейронное давление, приводящее к гибели аксона. Другие авторы склонны считать, что основную роль в повреждении нервной ткани играют эозинофильные белки, и прежде всего эозинофильный нейротоксин, что подтверждается в экспериментах на животных. При интракраниальном введении аспириата лимфоузла больного лимфомой Ходжкина у животных наблюдается феномен Гордона — тоническое напряжение мышц бедра при вызывании коленного рефлекса. В дальнейшем была доказана связь феномена Гордона с эозинофильным эндотоксином, содержащимся в аспириате. При гистологическом исследовании мозга экспериментальных животных обнаруживали дефекты белого вещества и исчезновение клеток Пуркинью в сером веществе головного мозга. Хотя предполагается, что при ГЭС у человека могут происходить аналогичные явления, тем не менее подтверждений этому пока не получено.

Кожные проявления при ГЭС и клональных эозинофилиях весьма разнообразны и встречаются у 50 % больных.⁵³ К ним относятся ангиогенные отеки, крапивница, папулезная, узелковая, эритематозная сыпь, рецидивирующее пораже-

ние слизистых оболочек. Ангиогенные отеки и крапивница обычно имеют хороший прогноз, реагируют на терапию кортикостероидами и редко сочетаются с поражением сердца и нервной системы. Папулезная и узелковая сыпь могут быть признаками более тяжелого течения заболевания. При биопсии кожи выявляется смешанно-клеточная периваскулярная инфильтрация эозинофилами, нейтрофилами, мононуклеарными клетками. Иногда наблюдаются генерализованная эритема или эритродермия, вызванная внутрикожными микротромбозами артериол. На слизистых оболочках могут быть изъязвления, но в отличие от кожных проявлений при биопсии не обнаруживают ни признаков васкулита, ни микротромбов. Как правило, поражение слизистых оболочек не коррелирует с тяжестью других проявлений и плохо поддается лечению кортикостероидами.

Около 40 % больных с эозинофилиями страдают от поражения легких: легочные инфильтраты, фиброз, плевриты и легочные эмболии.⁵³ Наиболее частым клиническим признаком является постоянный непродуктивный кашель, при этом у большинства пациентов патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки не определяется. Следует помнить, что вовлечение легких может иметь вторичный характер вследствие сердечной недостаточности или легочной тромбоэмболии из правого желудочка. Могут иметь место эозинофильные инфильтраты легких. Плевральная жидкость часто содержит большое количество эозинофилов. Однако, если плеврит вызван сердечной недостаточностью, плевральная жидкость будет представлять собой транссудат. Для диагностики эозинофильной болезни легких рекомендуется не только рентгенологическое исследование, но и компьютерная томография как наиболее информативный метод.

Поражения ЖКТ неспецифичны по клинической картине и включают асциты, диарею, гастриты, колиты, панкреатиты, холангиты и гепатиты.

В отличие от ГЭС для клональных эозинофилий характерны наличие диспластических признаков в миелограмме, выраженный фиброз при гистологическом исследовании костного мозга, низкая активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах, нормальный уровень цитокинов.

Современное лечение эозинофилий основывается на точной диагностике. В случае выявления перестройки рецепторов PDGFA и PDGFB терапией выбора является назначение иматиниба мезилата (Gleevec, Glivec). Препарат представляет собой специфический ингибитор тирозинкиназ. В настоящее время наиболее изучено его ингибирующее действие в отношении BCR-ABL-киназной активности у больных с Ph-позитивным ХМЛ, а также рецепторов c-kit и PDGF.⁵⁹ Его эффективность у части больных с клональной эозинофилией объясняется образованием *FIP1L1/PDGFR* или *ETV6-PDGFRB* — гена, кодирующего продукцию белка, который обладает тирозинкиназной активностью. Интересно, что сначала была замечена эффективность гливека при ГЭС, а через 2 года найдено объяснение этому феномену. В связи с трудностями диагностики хромосомных поломок, приводящих к персистирующей активности тирозинкиназ и эозинофилии, терапия иматинибом может быть рекомендована всем больным с эозинофилией, у которых подозревается миелолипролиферация. Принимая во внимание тот факт, что эозинофилии, ассоциированные с *PDGFR*-реаранжировками — довольно редкое явление, на настоящее время количество публикаций о лечении гливеком невелико. Однако результаты настолько впечатляющие, что гливек стал терапией выбора при наличии соответствующих генетических поломок. Некоторые публикации по применению гливека при ГЭС суммированы в табл. 3. Публикации относятся к периоду до принятия новой классификации ВОЗ

Таблица 3. Результаты лечения гиперэозинофильного синдрома гливеком

Автор	Число больных	Доза Гливека	Ремиссии	Продолжительность ремиссии
J. L. Schaller, G. A. Burkland, 2001 ⁶³	1	100 мг	ПР	Нет данных
P. Ault и соавт., 2002 ⁶⁴	1	100 мг	ПР	1 год (умер от сепсиса)
G. J. Gleich и соавт., 2002 ²²	5	100–400 мг	4 ПР	> 10–33 нед.
A. Pardanani и соавт., 2003 ⁶⁵	7	100–400 мг	3 ПР, 1 ЧР	Нет данных
J. Cools и соавт., 2003 ¹⁹	11	100–400 мг	9 ПР	> 3 мес.
J. Cortes и соавт., 2003 ⁶⁶	9	100–400 мг	4 ПР	> 9–36 нед.
A. D. Klion и соавт., 2003 ⁴⁶	7	400 мг	7 ПР	> 1–6 мес.
A. D. Klion и соавт., 2004 ⁶⁷	6	100–400 мг	6 ПР, 5 молекулярно-биологических ПР	> 1–12 мес.
И. С. Немченко и соавт., 2004 ⁶⁸	3	100 мг	2 ПР	> 3 мес.
M. Vassagani и соавт., 2007 ⁶⁹	27	100–400 мг	27 ПР, 24 молекулярно-биологических ПР	> 6–56 мес.

Примечание. ПР — полная ремиссия; ЧР — частичная ремиссия.

2008 г., поэтому в понятие ГЭС авторы включали и клональные миелоидные эозинофилии.

Следует отметить, что у многих пациентов эффект наблюдался спустя 1–4 нед. от начала лечения. У подавляющего большинства больных получены молекулярные ремиссии. Оптимальная длительность терапии на настоящее время неизвестна. Описаны случаи рецидивов заболевания после отмены иматиниба. Повторное назначение препарата вновь приводило к ремиссиям. Рецидивы заболевания свидетельствуют о том, что гливек подавляет патологический клон, но не элиминирует его. В связи с этим назначение поддерживающей терапии в дозе 100–200 мг 1 раз в неделю может быть полезным.⁷⁰ В целом лечение иматинибом переносится хорошо. Однако было зарегистрировано несколько случаев кардиогенного шока вскоре после начала лечения. Биопсия миокарда выявила повреждения миокардиоцитов, аналогичное острому воспалительному ответу на дегрануляцию эозинофилов. Поэтому у больных с патологией сердца рекомендуется в первые 7–10 дней терапии иматинибом сочетать с кортикостероидами.⁷¹

Несмотря на более чем обнадеживающие результаты, уже известны случаи резистентности.⁷² Причиной резистентности является точечная мутация Т674I в гене *FIP1L1/PDGFRα*. Аналогичная мутация имеет место при ХМЛ — Т315I в гене *BCR-ABL* при резистентных к гливеку рецидивах. Для изучения этого явления J. Cools и соавт. (2003) была создана экспериментальная модель на животных с миело-пролиферативным заболеванием, вызванным перестройкой *FIP1L1-PDGFRα*.⁷² Авторами предложен альтернативный ингибитор *PDGFRα* — РК412 и продемонстрирована его эффективность при резистентности к гливеку у подопытных животных. Сейчас этот и ряд новых ингибиторов исследуются в клинических испытаниях на больных. У части пациентов удается преодолеть резистентность с помощью нилотиниба (Novartis).⁷¹

Общепризнанного установленного лечения идиопатического ГЭС не существует. Обычно оно направлено на контролирование и уменьшение повреждения внутренних органов. Первой линией терапии является преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут.⁴⁴ При снижении уровня эозинофилов в крови возможно постепенное снижение дозы до полной отмены или переход на альтернирующую терапию через день. Следует помнить, что нормализация уровня эозинофилов в крови не всегда коррелирует с улучшением состояния внутренних органов. У 70 % больных ГЭС глюкокортикоиды могут привести к полным или частичным ремиссиям, однако они непродолжительны у большинства пациентов. Ответ на терапию глюкокортикоидами является благоприятным прогностическим признаком. Обычно оно наблюдается у пациентов с поражением кожи, повышенным уровнем IgE в сыворотке крови. Больные с выраженной спленомегалией, поражением сердца и неврологическими

нарушениями чаще оказываются резистентными к терапии преднизолоном.

Механизм действия кортикостероидов при ГЭС не вполне ясен. Можно предположить, что гормональная терапия эффективна в случаях, при которых в основе заболевания лежит патология Т-клеток. Имеется точка зрения, что кортикостероиды индуцируют гибель эозинофилов путем апоптоза.⁷² При сохраняющейся эозинофилии или при прогрессировании поражения сердца либо других органов и тканей продолжение терапии глюкокортикоидами не имеет смысла. В этих ситуациях назначают химиопрепараты: гидроксиметилмочевину, винкристин, этопозид, хлорамбуцил, цитозар, циклофосфан. Гидроксиметилмочевина угнетает пролиферацию всех ростков костного мозга путем блока синтеза ДНК. Обычная доза препарата — 1–2 г/сут. Доза корректируется в зависимости от количества лейкоцитов в крови, анемии, тромбоцитопении. Иногда лечение приходится приостанавливать или прекращать из-за развития депрессии кроветворения.⁷³ Имеются случаи успешного лечения ГЭС винкристином.⁷⁴ Стандартная доза препарата — 1,5–2 мг 1 раз в 2 нед. Эффект обычно наступает быстро. Этот метод лечения можно использовать при высоком уровне эозинофилов в крови. Другие цитостатики применяются реже.

В последнее время для лечения ГЭС пытаются использовать интерферон-α, нашедший свое применение для лечения ХМЛ и множественной миеломы. Интерферон назначается в стартовой дозе 8 млн ЕД/сут 3 раза в неделю подкожно и далее по 2 млн ЕД/сут 3 раза в неделю. Продолжительность лечения составляет от нескольких месяцев до 1 года.⁷⁵ Имеются отдельные публикации об эффективности циклоспорина А, чаще в сочетании с малыми дозами преднизолона, а также 2CdA в сочетании с цитарабином.⁷⁶ Альтернативным методом лечения резистентных больных может быть назначение моноклональных анти-ИЛ-5-антител: SCH 55700 (Schering Plough) и меполизумаб (GlaxoSmithKline).^{77,78} Показано, что препараты способны снижать уровень эозинофилов у больных ГЭС, резистентных к глюкокортикоидам. В настоящее время за рубежом доступен препарат меполизумаб, который назначается в дозе 750 мг внутривенно каждые 4 нед. Препарат хорошо переносится. Его можно применять у больных независимо от природы эозинофилии и уровня сывороточного ИЛ-5. У отдельных больных наблюдаются длительные ответы — более 1 года. Клинические исследования этого препарата будут продолжаться.

Особый интерес вызывает моноклональное антитело анти-CD52 — алетмузумаб (Bayer Schering). CD52-антиген экспрессируется как на Т-клетках, так и на эозинофилах. В одном из исследований у пациента с CD3/CD4+ Т-клеточным фенотипом и эозинофилией была получена полная ремиссия при лечении алетмузумабом.⁷⁹

Поскольку прогноз у большинства больных ГЭС и клональными миелопротеративными эозинофилиями, резистентных к кортикостероидам, гливеку и другим консервативным методам и имеющих выраженное поражение внутренних органов с развитием фиброза, крайне неблагоприятен, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) пока является единственным радикальным методом лечения этой группы больных. В мире не так много больных, получивших такой метод терапии по поводу ГЭС и клональных эозинофилий. Один из больных наблюдался и лечился в клинике трансплантации костного мозга Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова.⁸⁰ Во всех случаях у больных удалось получить ремиссию, что свидетельствует о высокой эффективности ТГСК. Особенно интересно, что у части больных имело место обратное развитие органных повреждений, включая миелофиброз и эндокардит.^{80,81} Тем не менее этот метод лечения сопряжен с повышенным риском. Из 11 опубликованных случаев ТГСК 3 больных погибли от осложнений: 1 — от цитомегаловирусной пневмонии, 1 — от аспергиллеза, 1 — от смешанной бактериально-грибковой инфекции на фоне иммунодефицита в связи с хронической реакцией «трансплантат против хозяина».

В заключение можно сказать, что, несмотря на сложности в диагностике, за последние 5 лет получены принципиально новые знания о происхождении клональных эозинофилий, что привело к существенным изменениям в классификации миелоидных новообразований. Для некоторых пациентов с эозинофилией найдены новые методы эффективной таргетной терапии, приводящей к длительным ремиссиям и, возможно, излечению.

ЛИТЕРАТУРА

- Bain B., Pierre R., Imbert M. et al. Chronic eosinophilic leukemia and the hypereosinophilic syndrome. In: World Health Organization Classification of tumors: Tumours of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues / E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman (eds.). — Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2001. — P. 29–31.
- Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14–22.
- Roche-Lestienne C., Lepers S., Soenen-Cornu V. et al. Molecular characterization of the idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES) in 35 French patients with normal conventional cytogenetics. *Leukemia* 2005; 19: 792–8.
- Sanderson C. J. Interleukin-5, eosinophils, and disease. *Blood* 1992; 79: 3101–9.
- Genereau T. Hypereosinophilic reactions in cancer. *Rev. Prat.* 2000; 50: 612–5.
- Dombret H. Chronic hypereosinophilia and hematologic malignancies. *Rev. Prat.* 2000; 50: 627–9.
- Pulsoni A., Iacobelli S., Bernardi M. et al. M4 acute myeloid leukemia: the role of eosinophilia and cytogenetics in treatment response and survival. The GIMEMA experience. *Haematologica* 2008; 93(7): 1025–32.
- Matsushima T., Handa H., Yokohama A. et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood* 2003; 101: 3386–90.
- Abruzzo L. V., Jaffe E. S., Cotelingam J. D. et al. T-cell lymphoblastic lymphoma with eosinophilia associated with subsequent myeloid malignancy. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 88: 201–3.
- Rao P. H., Cesarman G., Coleman M. et al. Cytogenetic evidence for extramedullary blast crisis with t(8;13)(q11;p11) in chronic myelomonocytic leukemia. *Acta Haematol.* 1992; 88: 201–3.
- Inhorn R. C., Aster J. C., Roach S. A. et al. A syndrome of lymphoblastic lymphoma, eosinophilia and myeloid hyperplasia/malignancy associated with t(8;13)(p11;q11): description of a distinctive clinicopathologic entity. *Blood* 1995; 85: 1881–7.
- Macdonald D., Aguilar R. C., Mason P. J. et al. A new myeloproliferative disorder associated with chromosomal translocations involving 8p11: a review. *Leukemia* 1995; 9: 1628–30.
- Heath C., Cross N. C. Critical role of STAT 5 activation in transformation mediated by NFK198-FGFR1. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 6666–73.
- Gordia A., Bayerl M., Cornfield D. The 8p11 myeloproliferative syndrome: Review of literature and an illustrative case report. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2008; 1: 448–56.
- Gotlib J., Cross N. C., Gilliland D. G. Eosinophilic disorders: molecular pathogenesis, new classification, and modern therapy. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2006; 19: 535–69.
- Suzan F., Guasch G., Terre et al. Long-term complete hematological and molecular remission after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with a stem cell myeloproliferative disorder associated with t(8;13)(p12;q12). *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 312–4.
- Chen J., Deangelo D. J., Cutok J. L. et al. PKC412 inhibits the zink finger 198-fibroblast growth factor receptor-1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101: 14479–84.
- Vardiman J. W., Harris N. L., Brunning R. D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292–302.
- Cools J., DeAngelo D. J., Gotlib J. et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1201–14.
- Stover E. H., Chen J., Folens C. et al. Activation of FIP1L1-PDGFRalpha requires disruption of the juxtamembran domain of PDGFRalpha and is FIP1L1-independent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103: 8078–83.
- Ishihara K., Kitamura H., Hiraizumi K. et al. Mechanisms for the proliferation of eosinophilic leukemia cells by FIP1L1/PDGFRalpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 366: 1007–11.
- Glech G. J., Leiferman K. M., Pardanani A. et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359: 1577–8.
- Gotlib J., Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1/PDGFRalpha: what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* 2008; 22: 41–52.
- Baccarani M., Cilloni D., Rondoni M. et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRalpha-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92(9): 1173–9.
- Pardanani A., Brockman S. R., Paternoster S. F. et al. FIP1L1-PDGFRalpha fusion: prevalence and clinicopathologic correlates in 89 consecutive patients with moderate to severe eosinophilia. *Blood* 2004; 104: 3038–45.
- Vandenberghe P., Wlodarska I., Michaux L. et al. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFRalpha (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia* 2004; 18: 734–42.
- Golub T. R., Barker G. F., Musto P. et al. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77: 307–16.
- Curtis C., Apperley J. F., Dang R. The platelet-derived growth factor receptor beta fuses to two distinct loci at 3p21 in imatinib responsive chronic eosinophilic leukemia. *Blood* 2005; 106: 909a (abstract 3257).
- Walz C., Metzgeroth G., Haferlach C. et al. Characterization of three new imatinib-responsive fusion genes in chronic myeloproliferative disorders generated by disruption of the platelet-derived growth factor receptor beta gene. *Hematologica* 2007; 92: 163–9.
- Rosati R., La Sraza R., Luchiano L. et al. TPM3/PDGFRB fusion transcript and its reciprocal in chronic eosinophilic leukemia. *Leukemia* 2006; 20: 1623–4.
- Wilkinson K., Velloso E. R., Lopes L. F. et al. Cloning of the t(1;5)(q23;q33) in a myeloproliferative disorder associated with eosinophilia: involvement of PDGFRB and response to imatinib. *Blood* 2003; 102: 4187–90.
- Ross T. S., Bernard O. A., Berger R. et al. Fusion of Huntington interacting protein 1 to platelet-derived growth factor beta receptor (PDGFRbeta) in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;7)(q33;q11.2). *Blood* 1998; 91: 4419–26.
- Schaller J., Anastasiadou E., Cain D. et al. H4/D10S170, a gene frequently rearranged in papillary thyroid carcinoma, is fused to the platelet-derived growth factor receptor beta gene in atypical chronic myeloid leukemia with t(5;10)(q33;q22). *Blood* 2001; 97: 3910–8.
- Vizmanos J. L., Novo F. J., Roman J. P. et al. NIN, a gene encoding a CEP 110-like centrosomal protein, is fused to PDGFRB in a patient with a t(5;14)(q33;q24) and an imatinib-responsive myeloproliferative disorder. *Cancer Res.* 2004; 64: 2673–6.
- Levine R. L., Wadleigh M., Sternberg D. W. et al. KIAA1509 is a novel PDGFRB fusion partner in imatinib-responsive myeloproliferative disease associated with a t(5;14)(q33;q32). *Leukemia* 2005; 19: 27–30.
- Abe A., Emi N., Tanimoto M. et al. Fusion of the platelet-derived growth factor receptor beta to a novel gene CEV14 in acute myelogenous leukemia after clonal evolution. *Blood* 1997 Dec 1; 90(11): 4271–7.
- Grand F. H., Burgstaller S., Khr T. et al. p53-Binding protein 1 is fused to the platelet-derived growth factor receptor beta in a patient with a t(5;15)(q33;q22) and an imatinib-responsive eosinophilic myeloproliferative disorder. *Cancer Res.* 2004 Oct 15; 64(20): 7216–9.
- La Starza R., Rosati R., Roti G. et al. A new NDE1/PDGFRB fusion transcript underlying chronic myelomonocytic leukaemia in Noonan Syndrome. *Leukemia* 2007; 21(4): 830–3.
- Magnusson M. K., Meade K. E., Brown K. E. et al. Rabaptin-5 is a novel fusion partner to platelet-derived growth factor beta receptor in chronic myelomonocytic leukemia. *Blood* 2001 Oct 15; 98(8): 2518–25.
- Moreiro C., Acquilla M., Rosanda C. et al. HCMOGT-1 is a novel fusion partner to PDGFRB in juvenile myelomonocytic leukemia with t(5;17)(q33;p11.2). *Cancer Res.* 2004 Apr 15; 64(8): 2649–51.

41. Luciano L., Catalano L., Sarrantonio C. et al. AlphaIFN-induced hematologic and cytogenetic remission in chronic eosinophilic leukemia with t(1;5). *Hematologica* 1999; 84: 651–3.
42. Lepretre S. Eosinophilia in leukemias: a probable leukemic clone. *Hematologica* 2002; 87: 785–6.
43. Chang H., Leong K., Koh D., Lee S. Clonality of isolated eosinophils in the hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1999; 93: 1651–7.
44. Brito-Babapulle F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2003; 121: 203–23.
45. Bain B. J. Eosinophilic Leukemias and the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br. J. Haematol.* 1996; 95: 2–9.
46. Klion A. D., Noel P., Akin C. et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003; 101: 4660–6.
47. Engfeldt B., Zetterstrom R. Disseminated eosinophilic «Collagen disease». *Acta Med.* 1956; 153: 337–53.
48. Благосклонная Я. В., Афанасьев Б. В. Случай эозинофильной коллагеновой болезни. *Тер. арх.* 1973; 45: 95–7.
49. Hardy W. R., Anderson R. E. The hypereosinophilic syndromes. *Ann. Intern. Med.* 1968; 68: 1220–9.
50. Chusid M. J., Dale D. C., West B. C., Wolff S. M. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 1–27.
51. Spiegel R., Zalman L., Gavriel H., Horovitz Y. Hypereosinophilic syndrome in a child presenting as eosinophilic pharyngitis. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2003; 25: 747–9.
52. Ackerman S. J., Bochner B. S. Mechanisms of eosinophilia in the pathogenesis of hypereosinophilic disorders. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27(3): 357–75.
53. Fauci A. S., Harley J. B., Roberts W. C. et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. Clinical, pathophysiological, and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.* 1982; 97: 78–92.
54. Spry C. J., Davies J., Tai P. C. et al. Clinical features of fifteen patients with the hypereosinophilic syndrome. *Q. J. Med.* 1983; 52: 1–22.
55. Lefebvre C., Bletry O., Degoulet P. et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases. *Ann. Med. Intern.* 1989; 140: 253–7.
56. Gotlib J., Cools J., Malone J. M. et al. The FIP1L1-PDGFRα fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood* 2004; 103: 2879–91.
57. Weller P. F., Buble G. J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759–79.
58. Tai P. C., Ackerman S. J., Spry C. J. et al. Deposits of eosinophil granule protein in cardiac tissues of patients with eosinophilic endomyocardial disease. *Lancet* 1987; 21: 643–7.
59. Slungaard A., Vercellotti G. M., Tran T. et al. Eosinophilic cationic granule proteins impair thrombomodulin function. A potential mechanism for thromboembolism in hypereosinophilic heart disease. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 1721–30.
60. Ogbodu P., Rosing D., Horne M. Cardiovascular manifestations of hypereosinophilic syndrome. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2007; 27: 457–75.
61. Loeffler W. Endocarditis parietalis fibroplastica mit Blut-eosinophilie, ein eigenartiges Krankheitsbild. *Schweiz. Med. Wschr.* 1936; 17: 817.
62. Moore P. M., Harley J. B., Fauci A. S. Neurologic dysfunction in the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102: 109–14.
63. Schaller J. L., Burkland G. A. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesilate. *Med. Gen. Med.* 2001; 3: 9.
64. Ault P., Cortes J., Koller C. et al. Response of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesilate. *Leuk. Res.* 2002; 26: 881–4.
65. Pardanani A., Tefferi A. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome (review). *Leuk. Res.* 2004; 28: 47–53.
66. Cortes J., Ault P., Koller C. et al. Efficacy of imatinib mesylate in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2003; 101: 4714–6.
67. Klion A. D., Robin J., Acin C. et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004; 103: 473–8.
68. Немченко И. С., Хорошко Н. Д., Туркина А. Г. и др. Гливек в терапии некоторых форм Ph- и bcr/abl-негативных миелопролиферативных заболеваний и миелопролиферативного варианта гиперэозинофильного синдрома. *Тер. арх.* 2004; 76: 87–90.
69. Vaccarani M., Cilloni D., Rondoni M. et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRα-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92: 1173–9.
70. Helbig G., Stella-Holowiecka B., Majewski M. et al. Interferon alpha induces a good molecular response in a patient with chronic eosinophilic leukemia (CEL) carrying the JAK2V617F point mutation. *Haematologica* 2007; 92: 118–9.
71. von Bubnoff N., Gorantia S. P., Thones S. The FIP1L1-PDGFRα T674I mutation can be inhibited by the tyrosine kinase inhibitor AMN107 (nilotinib). *Blood* 2006; 107: 4970–1.
72. Kalac M., Quint s-Cardama A., Vrhovac R. et al. A critical appraisal of conventional and investigational drug therapy in patients with hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia. *Cancer* 2007 Sep 1; 110(5): 955–64.
73. Schooley R. T., Flaum M. A., Gralnick H. R., Fauci A. S. A clinicopathologic correlation of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. II. Clinical manifestation. *Blood* 1981; 58: 1021–6.
74. Marshall G. M., White I. Effective therapy for a severe case of the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1989; 11: 178–83.
75. Helbig G., Stella-Holowiecka B., Majewski M. et al. Interferon alpha induces a good molecular response in a patient with chronic eosinophilic leukemia (CEL) carrying the JAK2V617F point mutation. *Haematologica* 2007; 92(11): e118–9.
76. Zabel P., Schlaak M. Cyclosporin for hypereosinophilic syndrome. *Ann. Hematol.* 1991; 62: 230–1.
77. Zia-Amirhosseini P., Minthorn E., Benincosa L. J. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-240563, a humanized monoclonal antibody directed to human interleukin-5, in monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 1060–7.
78. Zhang J., Kuvelkar R., Murgolo N. J. et al. Mapping and characterization of the epitopes of Sch 55700, a humanized mAb, that inhibits human IL-5. *Int. Immunol.* 1999; 11: 1935–43.
79. Verstovsek S., Tefferi A., Kantarjian H. et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 368–73.
80. Михайлова Н. Б., Панкратова О., Вавилов В. Н. и др. Успешная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у больного гиперэозинофильным синдромом. *Вопр. гематол., онкол., иммунопатол.* 2003; 2: 12–8.
81. Juvonen E., Volin L., Koponen A., Ruutu T. Allogeneic blood stem cell transplantation for hypereosinophilic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 29: 457–8.