

# Лечение гиперэозинофильного синдрома

Гендлин Г. Е., Лепков С. В., ГОУ ВПО «РГМУ Росздрава», Москва

**Т**ерапия идиопатического ГЭС должна быть подобрана в соответствии с тяжестью заболевания и последовательным определением патогенетического варианта. Для больных с F/P+ вариантом иматиниб (Gleevec®) однозначно стал препаратом первого ряда. В остальных случаях в начале терапии возможно применение кортикостероидов, после чего назначают гидроксикарбамид и интерферон-α (ИФ-α).

Недавно полученные данные дают основания предполагать, что меполизумаб (антитела к ИЛ-5) является эффективным препаратом для потенцирования действия кортикостероидов у F/P-отрицательных пациентов.

Гиперэозинофильные синдромы – хронические заболевания, развивающиеся у молодых людей и лиц среднего возраста, что означает необходимость учета долгосрочной токсичности при выборе варианта лечения. Кортикостероиды и гидроксикарбамид оставались краеугольными камнями терапии с тех пор, как в 1975 году [1] было дано определение ГЭС, а в 1990 году в результате нескольких обнадеживающих исследований в лечение был внедрен ИФ-α [2]. Появилась большая необходимость в новых вариантах лечения, действующих на молекулярные механизмы развития гиперэозинофилии и вызывающих по возможности меньшие нежелательные явления, что подкреплялось высказываниями терапевтов о плохой переносимости и большом количестве побочных действий имеющихся препаратов. В последние несколько лет перспективы лечения больных сильно изменились, что связано с недавним описанием увеличения активности тирозинкиназы при F/P-слиянии у части больных и увеличения продукции ИЛ-5 аномальными Т-лимфоцитами у другой части больных.

## F/P + ГЭС

Как это было указано в разделе диагностики вариантов ГЭС, оптимальное ведение больных основывается на раннем выявлении гена слияния F/P. Среди экспертов имеется консенсус, что у больных с этой хромосомной перестройкой ингибитор тирозинкиназы иматиниб является препаратом первого ряда [3]. Было опубликовано значительное число исследований, которые продемонстрировали быстроту и потенциал действия препарата в выбранной популяции больных, причем к настоящему моменту нет сообщений ни об одном случае первичной резистентности к препарату [4–7]. Ответ на лечение, оцениваемый по уровню эозинофилов, в большинстве случаев возникает в течение первых дней, а многие клинические проявления уменьшаются (в том числе дерматит, эрозия на слизистых, рестриктивная болезнь легких, поражение желудочно-кишечного тракта, проявления со стороны центральной нервной системы, со стороны сердца, анемия, тромбоцитопения и спленомегалия). Доза, необходимая для индукции и поддержания ремиссии, в целом меньше (100 мг/сут), чем для больных с хроническим миелоцитарным лейкозом (≥400 мг). Воздействие иматиниба на клинические проявления, связанные с действием ГЭС на сердце, неоднородно, и некоторые авторы сообщают о необратимости эндокардиального фиброза и соответствующем снижении функции [6, 8]. Обратное развитие изменений в костном мозге и ремиссия на молекулярном уровне, являющиеся важнейшими конечными точками при лечении варианта ГЭС активированной тирозинкиназой, могут быть достигнуты у большинства больных с геном слияния F/P [6, 9]. Дозы иматиниба, используемые в терапии ГЭС, в целом переносятся хорошо, а большинство нежелательных явлений, таких как отек, боль в мышцах и слабость, являются дозозависимыми.

Однако имеется некоторое беспокойство касательно нежелательного воздействия препарата на функцию сердца. Так, у нескольких больных с F/P+ вариантом ГЭС в течение нескольких дней после начала терапии развилась тяжелая застойная СН, что, скорее всего, являлось результатом массивного высвобождения токсического содержимого эозинофилов вследствие их гибели [10, 11]. Быстрое назначение кортикостероидов доказало свою эффективность в управлении этим угрожаю-

щим осложнением [10]. Авторы предлагают тщательно наблюдать за состоянием сердца до и в начале лечения, в чем могут помочь повторные измерения уровней тропонина Т. Больным с повышенным уровнем тропонина до начала лечения следует принимать кортикостероиды за несколько дней до назначения иматиниба.

Кроме того, недавнее исследование состояния кардиомиоцитов у больных с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), получавших иматиниб (в больших, чем при ГЭС, дозах), и развившейся впоследствии дисфункцией ЛЖ (в среднем через 7,2 месяца от начала лечения) показало наличие аномальных «завитков» на мембранах и изменение формы митохондрий с нарушением структуры митохондриальных крист [12]. Механизмы миокардиальной токсичности иматиниба были изучены на мышах, где митохондрии также оказались основной мишенью данного вещества. Таким образом, было показано, что нарушение энергетической функции лежит в основе кардиотоксического эффекта.

У двух F/P+ больных развился рецидив гиперэозинофилии во время лечения, что было связано с появлением точечной мутации T674I в АТФ-связывающем сайте α-рецептора тромбцитарного ростового фактора, сходного с мутацией при ХМЛ (T315I), вызывающей рефрактерность к лечению [4, 13]. Также существуют два других ингибитора тирозинкиназы – сорафениб [14] и РКС412.

## F/P – негативный вариант ГЭС

К настоящему моменту нет единой точки зрения на идеальный алгоритм лечения больных с ГЭС без F/P-слияния. Общий принцип заключается в применении кортикостероидов как препаратов первого ряда, начальная доза должна составлять 1 мг/кг/сутки (или 60 мг преднизолона). Если наблюдается положительный эффект в лечении, то производят постепенное снижение дозы кортикостероида до такого минимального уровня, при котором не будет наблюдаться повышения уровня эозинофилов, а клинические проявления будут оставаться под контролем, что и будет определять уровень зависимости от кортикостероидов. В зависимости от дозы кортикостероидов и самочувствия пациента врач может предпринять попытку снижения дозы стероидов за счет вспомогательного препарата. При наличии резистентности к кортикостероидам назначаются препараты второго ряда.

К препаратам, увеличивающим эффективность кортикостероидов и являющимся препаратами второго ряда, относятся гидроксикарбамид, ИФ-α и иматиниб. Недавние исследования показали эффективность антител к ИЛ-5. У некоторых больных свою эффективность доказали циклоспорин, винкристин и антитела к CD52 (алемтузумаб). Назначение цитотоксических препаратов, таких как циклофосфамид, метотрексат, бусульфан и хлорамбуцил не показало внушительных результатов, и в настоящее время не существует рекомендаций по их применению у больных с ГЭС. Выбор конкретного препарата из вышеперечисленных остается за врачом.

Выбор варианта лечения болезни Леффлера зависит от стадии заболевания: начальный этап требует терапии кортикостероидами, на стадии фиброза оправдано применение хирургических методов. При лечении миокардита, сопровождающегося гиперэозинофилией, могут быть использованы кортикостероиды и препараты гидроксимочевин. У некоторого числа больных применение интерферона показало обнадеживающие результаты.

Для симптоматического лечения больных используется поддерживающая терапия диуретиками, нейрорегональными блокаторами и антикоагулянтами при наличии показаний. Хирургическое лечение заключается в эндокардэктомии, клапанном протезировании или клапанной пластике и ведет к значительному паллиативному эффекту на стадии фиброза. Некоторым больным требуется установка водителя ритма [15, 16].

Прогноз пациентов с ГЭС зависит от развития необратимой СН и тяжести вторичного поражения головного мозга, а также последовательной злокачественной трансформации мие-

лоидных и лимфоидных клеток. Только интенсивное лечение по современным схемам, включающим иматиниб, препараты гидроксимочевины и интерферона, кортикостероиды, может спасти таких больных.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994;83 (10):2759–2779.
2. Butterfield JH, Gleich GJ. Interferon- $\alpha$  treatment of six patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Ann Intern Med*. 1994;121 (9):648–653.
3. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117 (6):1292–1302.
4. Cools J, DeAngelo DJ, 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 (13):1201–1214.
5. Gotlib J, Cools J, Malone JM 3rd et al. The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia: implications for diagnosis, classification, and management. *Blood*. 2004;103 (8):2879–2891.
6. Klion AD, Robyn J, Akin C et al. Molecular remission and reversal of myelofibrosis in response to imatinib mesylate treatment in patients with the myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 2004;103 (2):473–478.
7. Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A et al. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet*. 2002;359 (9317):1577–1578.
8. Vandenberghe P, Wlodarska I, Michaux L, Zachee P, Boogaerts M, Vanstraelen D, Herregods MC, Van Hoof A, Selleslag D, Roufosse F, Maerevoet M, Verhoef G, Cools J, Gilliland DG, Hagemeijer A, Marynen P. Clinical and molecular features of FIP1L1-PDGFR $\alpha$  (+) chronic eosinophilic leukemias. *Leukemia*. 2004;18 (4):734–742.
9. Jovanovic JV, Score J, Waghorn K et al. Low-dose imatinib mesylate leads to rapid induction of major molecular responses and achievement of complete molecular remission in FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood*. 2007;109 (11):4635–4640.
10. Pardanani A, Reeder T, Porrata LF et al. Imatinib therapy for hypereosinophilic syndrome and other eosinophilic disorders. *Blood*. 2003;101 (9):3391–3397.
11. Pitini V, Arrigo C, Azzarello D et al. Serum concentration of cardiac Troponin T in patients with hypereosinophilic syndrome treated with imatinib is predictive of adverse outcomes. *Blood*. 2003;102 (9):3456–3457.
12. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12 (8):908–916.
13. von Bubnoff N, Sandherr M, Schlimok G, Andreesen R, Peschel C, Duyster J. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia*. 2005;19 (2):286–287.
14. Lierman E, Folens C, Stover EH et al. Sorafenib is a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFR $\alpha$  and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFR $\alpha$  T674I mutant. *Blood*. 2006;108 (4):1374–1376.
15. Topol EJ, *Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2002.
16. Braunwald's *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 8th edition. Elsevier, Philadelphia, PA, 2007.

#### Вопросы

1. Какой тип нарушения деятельности ЛЖ сердца возникает при ГЭС?
2. Как поражается головной мозг при ГЭС?
3. Какова последовательность диагностических и лечебных мероприятий при ГЭС?
4. С какими заболеваниями проводится дифференциальный диагноз ГЭС?
5. Назовите другие заболевания, протекающие с рестриктивной кардиомиопатией