

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>



Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев, И.Н. Серебрякова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Оксана Дмитриевна Гурьева swimmer96ok@gmail.com

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), протекающий с эозинофилией ($>1,5 \times 10^9/\text{л}$) в периферической крови, встречается крайне редко и составляет менее 1 % всех случаев ОЛЛ. Характерной особенностью ОЛЛ с эозинофилией является отсутствие бластных клеток в периферической крови, что может затруднить диагностику ОЛЛ.

В статье представлен клинический случай ОЛЛ с эозинофилией у пациента 2 лет. Ввиду большого разнообразия этиологических факторов эозинофилии, которые включают аллергические, инфекционные, иммунные агенты, и высокого риска развития тяжелых поражений внутренних органов врачам следует проводить достаточно широкую дифференциальную диагностику с обязательным включением в диагностический ряд злокачественных новообразований. Точное определение природы эозинофилии позволяет установить правильный диагноз и провести этиотропное лечение.

Ключевые слова: эозинофилия, гиперэозинофильный синдром, острый лимфобластный лейкоз, дети

Для цитирования: Гурьева О.Д., Валиев Т.Т., Серебрякова И.Н. Острый лимфобластный лейкоз с эозинофилией: особенности диагностики и лечения. Онкогематология 2025;20(2):67–74.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>

Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia: diagnostic and treatment features

O.D. Gurieva, T.T. Valiev, I.N. Serebryakova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Oksana Dmitrievna Gurieva swimmer96ok@gmail.com

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) manifested by eosinophilia ($>1.5 \times 10^9/\text{L}$) in peripheral blood is extremely rare, less than 1 % of all ALL cases. A characteristic feature of patients with ALL and eosinophilia is the absence of blasts in the peripheral blood, which can make early diagnosis of ALL difficult.

The article describes the clinical case of 2-year-old patient with ALL and eosinophilia. Due to the wide variety of etiologic factors of eosinophilia, which include allergic, infectious, immune agents, and a high risk of developing severe lesions of internal organs, physicians should conduct a broad differential diagnosis with the mandatory inclusion of malignant neoplasms in the diagnostic series. Precise determination of the etiology of eosinophilia allows the correct diagnosis and etiotropic treatment.

Keywords: eosinophilia, hypereosinophilic syndrome, acute lymphoblastic leukemia, children

For citation: Gurieva O.D., Valiev T.T., Serebryakova I.N. Acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia: diagnostic and treatment features. Onkogematologiya = Oncohematology 2025;20(2):67–74. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2025-20-2-67-74>

Введение

В 1968 г. Харди и Андерсон ввели термин «гиперэозинофильный синдром» (ГЭС), описывающий группу состояний, характеризующихся стойкой, выраженной эозинофилией с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем [1, 2]. Этиология

эозинофилий многообразна и включает аллергические, аутоиммунные, миелопролиферативные заболевания, паразитарные и непаразитарные инфекции, злокачественные новообразования (табл. 1) [2, 3]. В редких случаях, когда исключены все наиболее вероятные причины, ГЭС считается идиопатическим. В 1975 г.

установлены эмпирические диагностические критерии идиопатического ГЭС, которые включены в критерии классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения 2016 г. Достаточно редко ГЭС сопутствует опухолевым заболеваниям системы крови. Нозологическая форма «миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*» включает состояния, удовлетворяющие следующим критериям:

- установленный диагноз миелоидного/лимфоидного заболевания системы крови;
- обнаружение перестроек *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*;
- абсолютное количество эозинофилов (АКЭ) в периферической крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 6 мес;
- дисфункция или повреждение органа(-ов);
- отсутствие идентифицируемых причин для эозинофилии в периферической крови [1, 3].

Степени тяжести эозинофилии включают легкую (АКЭ от верхней границы нормы до $1,5 \times 10^9/\text{л}$), умеренную (АКЭ $1,5\text{--}5 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую (АКЭ $>5 \times 10^9/\text{л}$) [4].

В 2011 г. рабочая группа по изучению эозинофильных заболеваний предложила новую терминологию для гиперэозинофилий (ГЭ): выделены такие варианты, как наследственная (семейная) ГЭ (ГЭ_н), ассоциированная с мутацией гена *СМТМ3*; ГЭ неопределенного значения (ГЭ_{нз}); первичная (клональная/неопластическая) ГЭ (ГЭ_п); вторичная (реактивная) ГЭ (ГЭ_в). Термин ГЭ_{нз} был введен вместо идиопатического ГЭС. Любая ГЭ (не только идиопатическая), связанная с морфофункциональными изменениями органов, обозначается как ГЭС, а определенные варианты включают индексы (например, ГЭ_н, ГЭ_{нз}, ГЭ_п, ГЭ_в) [1, 5].

Распространенность и частота встречаемости ГЭ неизвестны; отмечено, что это крайне редкое заболевание у детей и в основном диагностируется во взрослом

Таблица 1. Этиология заболеваний, сопровождающихся эозинофилией

Table 1. Etiology of diseases accompanied by eosinophilia

Причины эозинофилии Causes of eosinophilia	Заболевания Diseases
Аллергические и/или атопические Allergic and/or atopic	Аллергический ринит, атопический дерматит, крапивница, астма, лекарственные реакции (например, на антибиотики или нестероидные противовоспалительные препараты), эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией Allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria, asthma, drug reactions (eg, to antibiotics or nonsteroidal anti-inflammatory drugs), episodic angioedema with eosinophilia
Инфекционные непаразитарные Infectious non-parasitic	Бруцеллез, аспергиллез, инфекционный лимфоцитоз, инфекционный мононуклеоз, туберкулез, скарлатина Brucellosis, aspergillosis, infectious lymphocytosis, infectious mononucleosis, tuberculosis, scarlet fever
Паразитарные инфекции Parasitic infections	Аскаридоз, клонорхоз, цистицеркоз, эхинококкоз, фасциолез, филяриатоз (филяриоз), парagonимоз, шистосомоз, стронгилоидоз, токсокароз, трихинеллез, трихоцефалез Ascariasis, clonorchiasis, cysticercosis, echinococcosis, fascioliasis, filariasis, paragonimiasis, schistosomiasis, strongyloidiasis, toxocarosis, trichinosis, trichuriasis
Соединительнотканые, васкулитные или гранулематозные заболевания Connective tissue, vasculitic or granulomatous diseases	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный идиопатический фасциит, эозинофильный синовит, воспалительные заболевания кишечника, синдром Дресслера, ревматоидный артрит, саркоидоз, синдром Шегрена, системная красная волчанка Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eosinophilic idiopathic fasciitis, eosinophilic synovitis, inflammatory bowel disease, Dressler syndrome, rheumatoid arthritis, sarcoidosis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus
Миело-/лимфопролиферативные заболевания Myelo-/lymphoproliferative disorders	Острый/хронический эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, гиперэозинофильный синдром Acute/chronic eosinophilic leukemia, acute lymphoblastic leukemia, chronic myeloid leukemia, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphomas, hypereosinophilic syndrome
Злокачественные новообразования Malignant neoplasms	Карциномы и саркомы легкого, поджелудочной железы, толстой кишки, шейки матки или яичников Carcinomas and sarcomas of the lung, pancreas, colon, cervix or ovaries
Первичные иммунодефициты Primary immunodeficiency	Синдром гипериммуноглобулинемии Е, синдром Оменна Hyperimmunoglobulinemia E syndrome, Omenn syndrome

возрасте (20–50 лет) с соотношением мужчины:женщины 9:1 [1, 6].

Клинические проявления ГЭ во многом определяются морфофункциональными особенностями эозинофилов. Они обладают цитоплазматическими гранулами, содержащими цитотоксические белки, которые, высвобождаясь, могут непосредственно вызывать повреждения тканей. Основная функция эозинофилов — участие в реакциях, направленных на элиминацию экзогенных антигенов. Большинство эозинофилов находятся в поверхностных слоях слизистых оболочек, контактирующих с окружающей средой. Эозинофилия может протекать бессимптомно или приводить к широкому спектру патологических состояний [7, 8]. Во время наблюдения за пациентами с ГЭ кожные высыпания (зудящие пятнисто-папулезные элементы) были наиболее частым клиническим проявлением и встречались в 69 % случаев, реже отмечались легочные (44 %) и желудочно-кишечные (38 %) проявления. Поражение сердца, не связанное с гипертензией, атеросклерозом или ревматическими заболеваниями, наблюдается в 50–75 % случаев при эозинофилии и может проявляться рестриктивной кардиомиопатией, поражением клапанов и/или сердечной недостаточностью. Прогрессирующая сердечная недостаточность является типичным примером повреждения, опосредованного эозинофилами, и в ее основе лежит многоступенчатый патофизиологический процесс, заключающийся в инфильтрации сердца эозинофилами и их токсичными медиаторами [2, 9]. Повреждение эндокарда приводит к повышению тромбообразования и увеличению риска эмболии. На поздней стадии сердечной недостаточности фиброзное утолщение эндокарда может привести к рестриктивной кардиомиопатии. Клапанная недостаточность возникает в результате мурального эндокардиального тромбоза и фиброза створок митрального или трехстворчатого клапана [1, 9]. Свойственное этому заболеванию гиперкоагуляционное состояние повышает риск тромбоэмболических осложнений.

Весьма гетерогенные клинические проявления, свойственные эозинофилии, вносят дополнительный вклад в объективные трудности диагностики опухолевых заболеваний системы крови, протекающих с эозинофилией. К тому же в мировой литературе описан лишь 61 случай ОЛЛ с эозинофилией у детей [10].

Клинический случай

Родители **пациента** 2 лет в апреле 2023 г. обратились в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры до фебрильных значений, однократную рвоту и жидкий стул. Пациент был осмотрен педиатром, назначены парацетамол, регидрон (декстроза, калия хлорид, натрия хлорид, натрия цитрат), смектит диоктаэдрический. За 4 дня состояние ребенка не улучшилось, пациент направлен в детскую республиканскую больницу. На момент госпитализации в общем анализе крови (ОАК) отмечались лейкоцитоз до $79,49 \times 10^9/\text{л}$,

анемия II степени (уровень гемоглобина 88 г/л), тромбоцитопения II степени (уровень тромбоцитов $58 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия $2,7 \times 10^9/\text{л}$. Были исключены наиболее вероятные паразитарные причины эозинофилии (уровень иммуноглобулина (Ig) G крови к *Ascaris lumbricoides* составлял $0,1 \text{ Ед/мл}$; IgG к *Toxocara canis* — $0,2 \text{ Ед/мл}$; IgG к *Giardia lamblia* — $0,58 \text{ Ед/мл}$; референсные значения $0–1 \text{ Ед/мл}$). В биохимическом анализе крови показатели в пределах нормальных значений, кроме уровней лактатдегидрогеназы ($1565,84 \text{ Ед/л}$) и C-реактивного белка ($79,46 \text{ мг/л}$).

Больному выполнена компьютерная томография головного мозга, органов грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства, малого таза, дополненная трехфазным внутривенным контрастированием (артериальная, венозная, паренхиматозная): выявлены признаки гипостатических изменений на уровне базальных отделов нижних долей легких (зоны матового стекла) с очаговыми изменениями в этих долях, утолщение междолевой плевры справа с признаками дисковидного ателектаза на уровне S3; выпота в плевральных полостях, полости перикарда не выявлено; печень не увеличена, денситометрические показатели паренхимы печени не изменены, архитектура сосудов печени не нарушена; селезенка не увеличена.

С учетом лейкоцитоза, эозинофилии, анемии и тромбоцитопении с подозрением на опухолевое заболевание системы крови ребенок был госпитализирован в НИИ детской онкологии и гематологии им. академика РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. При поступлении (май 2023 г.) состояние больного тяжелое, обусловлено выраженной интоксикацией, дыхательной недостаточностью II степени, отеком и анемическим синдромами. Температура тела нормальная. В ходе осмотра периферические лимфатические узлы (шейные, подмышечные, паховые) до $1,5 \text{ см}$ в диаметре, безболезненные, подвижные; гепатоспленомегалия ($+1,5 \text{ см}$ из-под реберной дуги), тахикардия до 130 ударов в минуту, тахипноэ до 30 дыхательных движений в минуту, снижение проведения дыхания в проекции нижних долей легких, влажные мелкопузырчатые хрипы. Физиологические отправления в норме.

В ОАК с лейкоцитарной формулой отмечались анемия IV степени (уровень гемоглобина 55 г/л), тромбоцитопения средней степени тяжести ($61 \times 10^9/\text{л}$), лейкоцитоз ($47 \times 10^9/\text{л}$), эозинофилия (АКЭ $18 \times 10^9/\text{л}$ (38,6 %)); абсолютное количество нейтрофилов составляло $17,8 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов — $9,9 \times 10^9/\text{л}$, уровень бластных клеток 1 %.

Выполнено цитологическое исследование костного мозга пациента: костный мозг клеточный, полиморфный. Количество бластных клеток составило 5,1 %, повышено количество лимфоцитов (30,2 %), часть со слаженной структурой хроматина. Гранулоцитарный росток расширен (70,0 %), преобладали зрелые формы (64,4 %). Резко выражена эозинофильная реакция (40,8 %). Эритроидный росток сохранен (13,8 %). Мегакариоциты не найдены (рис. 1).

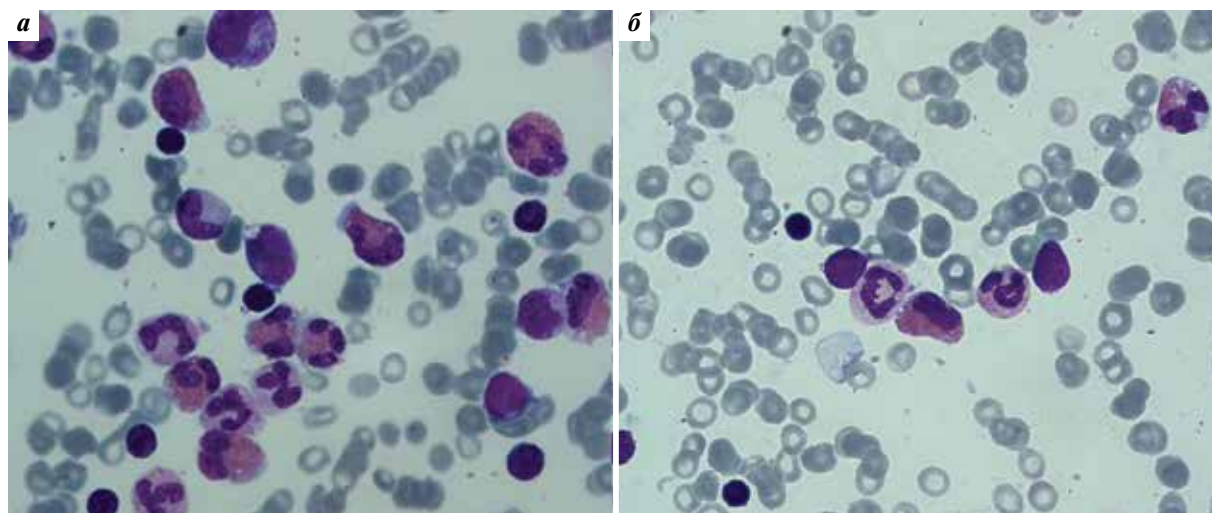


Рис. 1. Цитологический препарат костного мозга больного острым лимфобластным лейкозом с эозинофилией (окраска по Романовскому–Гимзе, $\times 1000$): а – определяются единичные лимфобласты, эозинофильные миелоциты и метамиелоциты, а также палочко- и сегментоядерные эозинофилы; б – единичные лимфобласты типа L2, а также клетки эозинофильного ряда

Fig. 1. Bone marrow cytology of patient with acute lymphoblastic leukemia with eosinophilia. Romanovsky–Giemsa staining, $\times 1000$: a – single lymphoblasts, eosinophilic myelocytes and metamyelocytes, as well as band and segmented eosinophils are determined; б – single L2 lymphoblasts, and eosinophilic cells are determined

На основании результатов иммунофенотипирования костного мозга (В-клеточные маркеры: CD19 – 100 %, CD22 – 100 %, iCD79a (цитоплазматический) – 80 %; миелоидные маркеры: CD33 – 22 %; маркеры клеток-предшественниц: CD34 – 15 %, CD117 – 0 %; другие маркеры: CD10 – 100 %, CD38 – 53 %, CD58 – 100 %) установлен диагноз: ОЛЛ, вариант В-II с коэкспрессией CD33.

При исследовании костного мозга пациента методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) стратифицирующих транслокаций для ОЛЛ не обнаружено, молекулярно-биологические исследования для исключения ГЭС не проводились.

По результатам эхокардиографии у пациента отмечались признаки гипертрофии левого желудочка с преимущественным утолщением нижней, заднебоковой его стенок без обструкции выносящего тракта в покое. Полости сердца не расширены. Отмечены легочная гипертензия, признаки повышения центрального венозного давления, недостаточность трикуспидального, митрального клапанов II–III степеней, недостаточность клапана легочной артерии II–III степеней. Электрокардиограмма без особенностей.

Начата полихимиотерапия по протоколу ALL IC-BFM 2009. На 8-й день терапии преднизолоном $60 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ в ОАК количество лейкоцитов $25,4 \times 10^9/\text{л}$, АКЭ со снижением $9,3 \times 10^9/\text{л}$ (36,6 %), абсолютное количество нейтрофилов $8,2 \times 10^9/\text{л}$ (32 %), лимфоцитов – $7 \times 10^9/\text{л}$, (27,9 %), бластные клетки не обнаружены.

На 15-й день терапии в миелограмме уровень бластных клеток у пациента составлял 1 %, сохранялась выраженная эозинофильная реакция (11,8 %). При оценке уровня минимальной остаточной (определяемой) болезни методом проточной цитометрии популяция бластных клеток с инициальным aberrантным иммунофенотипом составляла

0,338 %. В ОАК количество лейкоцитов со снижением $11 \times 10^9/\text{л}$, отмечено уменьшение АКЭ до $0,8 \times 10^9/\text{л}$ (7,3 %), абсолютное количество нейтрофилов $2,9 \times 10^9/\text{л}$ (26,4 %), лимфоцитов – $7 \times 10^9/\text{л}$ (63,9 %).

Больной продолжил получать лечение в соответствии с терапевтическим протоколом, и при контрольном обследовании на 33-й день в миелограмме уровень бластных клеток составлял 4,4 %, минимальной остаточной болезни – 1,18 %. В ОАК уровень лейкоцитов составил $1,8 \times 10^9/\text{л}$, АКЭ – $0 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное количество нейтрофилов $0,16 \times 10^9/\text{л}$ (8,6 %), лимфоцитов – $1,57 \times 10^9/\text{л}$ (86,6 %). Дальнейшее лечение позволило получить полную (отрицательный статус минимальной остаточной болезни) ремиссию перед началом фазы консолидации протокола ALL IC-BFM 2009.

При контрольном обследовании сердечной функции по данным электрокардиографии отмечен синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 127–130 в минуту; отклонение электрической оси сердца вправо; PQ 110 мс; QRS 70 мс; QT 300 мс; QTc 385 мс. По результатам эхокардиографии отмечены умеренное расширение левого предсердия, митральная регургитация II степени, трикуспидальная регургитация I степени, локальная и глобальная сократимость левого желудочка не нарушены, легочной гипертензии нет, признаки гипертрофии левого желудочка.

Проведение программного химиотерапевтического лечения пациента осложнилось тромботическим эпизодом. По данным ультразвукового исследования в левой верхней яремной вене обнаружен флотирующий тромб размерами $1,4 \times 1,0 \times 6,8 \text{ мм}$, в правой верхней яремной вене возле места ранее стоявшего центрального венозного катетера по латеральной стенке визуализировалось пристеночное тромботическое наложение размерами

1,9 × 2,3 мм (пациент получал антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в течение 2 мес с положительным эффектом по данным ультразвукового исследования сосудов: верхние яремные вены проходимы, просвет сосудов нормальный — до 1,1 см справа, до 0,8 см слева).

Во время проведения программной полихимиотерапии по протоколу ALL IC-BFM 2009 после 3-го введения метотрексата 2000 мг/м²/сут (Protocol mM) у ребенка развились бактериально-грибковый сепсис, септический шок, приведшие к полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность III степени, двусторонняя пневмония, отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, бактериальный эндокардит, сердечно-сосудистая недостаточность, острое почечное повреждение) и летальному исходу.

Обсуждение

По данным литературы, в педиатрической когорте пациентов случаи В-линейного ОЛЛ с эозинофилией встречаются редко. Полихимиотерапия по стандартным протоколам приводит к излечению от основного заболевания и нивелированию эозинофилии [10, 11]. Однако описанные в российских и зарубежных источниках клинические случаи отражают широкий спектр полиорганных поражений при ОЛЛ с эозинофилией, а также усугубление органных дисфункций при проведении химиотерапии с включением кардиотоксичных препаратов антрациклинового ряда и аспарагиназы, имеющих протромботические свойства [12–15]. По данным A. Rezamand и соавт., прогноз у пациентов с ОЛЛ, ассоциированным с эозинофилией, плохой, медиана выживаемости составила 7,5 мес, 26 % летальных исходов связаны с эозинофильной инфильтрацией сердца и легких [16].

В представленном нами случае с учетом возраста пациента и отсутствия значимых особенностей анамнеза, результатов лабораторно-инструментальных исследований ГЭС может показаться маловероятным. Кроме того, по результатам иммунофенотипирования костного мозга однозначно подтвержден В-линейный ОЛЛ, и ГЭС в данной ситуации имел вторичный характер. Тем не менее в литературе описаны случаи, когда в реактивной клеточной популяции, сопутствующей острому лейкозу, определялась та же хромосомная перестройка, что и в опухолевом клоне клеток. Так, в 100 % базофилов, отмеченных при остром промиелоцитарном лейкозе, методом FISH выявлена транслокация t(15;17)(q24;q21), аналогичная таковой в бластной популяции клеток, на основании чего авторы делают предположение о вариантах клональной эволюции лейкоэмических бластных клеток [17].

Немиелоидные злокачественные опухоли могут протекать с вторичной эозинофилией, возникающей в результате выработки цитокинов, таких как интерлейкины 3, 5 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, которые способствуют дифференцировке эозинофилов и поддержанию их жизни. На-

пример, эти цитокины могут вырабатываться злокачественными клетками при Т-клеточных лимфомах, лимфоме Ходжкина и ОЛЛ [1, 8].

Разнообразные клинические проявления ГЭС отражают его гетерогенность. Наиболее распространенными клиническими симптомами являются слабость и усталость (26 %), кашель (24 %), одышка (16 %), миалгии или ангионевротический отек (14 %), сыпь или лихорадка (12 %) и ринит (10 %) [2]. При ГЭС нередко отмечается лейкоцитоз (20–30 × 10⁹/л или выше) с эозинофилией в диапазоне 30–70 %, анемия II–III степеней наблюдается у 53 % пациентов; тромбоцитопения встречается чаще, чем тромбоцитоз (31 и 16 % соответственно); эозинофилия в костном мозге варьирует от 7 до 57 % (в среднем 33 %) [18]. Также в костном мозге обнаруживаются кристаллы Шарко–Лейдена (отличительная черта эозинофильного воспаления, содержащего белок галектин-10), а в некоторых случаях также наблюдаются увеличение количества бластных клеток и фиброз костного мозга [1, 18].

Во время дифференциально-диагностического поиска при ГЭС в первую очередь необходимо исключить причины наследственной и вторичной (реактивной) ГЭ: следует собрать подробный семейный анамнез, анамнез путешествий, пищевой анамнез, провести анализ кала на яйца гельминтов (иногда несколько раз), серологическое исследование крови на антитела к специфическим паразитам, уровень IgE, аспергиллез-специфический IgE, тропонин Т/И, антинейтрофильные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, выполнить электрокардиографию, эхокардиографию, компьютерную томографию органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза и по показаниям бронхоскопию [3, 4].

Если причины вторичных эозинофилий исключены, диагностический поиск следует продолжить в направлении клональных эозинофилий: ОАК с лейкоцитарной формулой (циркулирующие бластные/опухолевые клетки, моноцитоз), исследование сыворотки крови на определение уровня витамина В₁₂, триптазы, морфологическое, цитогенетическое, иммунофенотипическое и молекулярно-биологическое исследования костного мозга для исключения миелоидных неоплазий с эозинофилией, к которым относятся системный мастоцитоз, хронический миелолейкоз, острый миелоидный лейкоз (особенно варианты M2 и M4-Ео по франко-американо-британской классификации) с транслокациями *CBF* (core-binding factor), миелодиспластический синдром, миелопролиферативные заболевания и хронический миеломоноцитарный лейкоз. Представления о миело-пролиферативных заболеваниях, протекающих с эозинофилией, сформировались в последние несколько лет благодаря выявлению генов, кодирующих синтез рецепторов к ростовым факторам, — *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *C-KIT*. Следствием нарушений их структуры являются независимые от нормальных стимулов рост и деление клеток [1, 8].

Лабораторная диагностика клональной эозинофилии должна начинаться с молекулярно-генетического анализа периферической крови на обнаружение *FIPIL1-PDGFR* с помощью обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции или межфазной/метафазной FISH. Поскольку ген *CHIC2* расположен в том же интерстициальном делеционном фрагменте длинного плеча хромосомы 4q12, что и *FIPIL1-PDGFR*, этот широкодоступный клинический тест называется «FISH для делеции *CHIC2*» [4, 8, 18]. В тех случаях, когда обнаружение *FIPIL1-PDGFR* недоступно, оценка триптазы в сыворотке крови может оказаться полезным суррогатным маркером, поскольку ее повышенные уровни статистически значимо коррелируют с этой молекулярной аномалией (наблюдаемой у 79 % пациентов) и миелопролиферативными вариантами ГЭ [1]. Слияние генов *FIPIL1-PDGFR* также было выявлено в случаях, когда в костном мозге наблюдалось повышенное количество тучных клеток с сопутствующей эозинофилией в периферической крови [6]. В костном мозге таких пациентов обычно наблюдаются «рыхлые» скопления тучных клеток, в отличие от случаев поражения костного мозга при мастоцитозе или лейкозе из тучных клеток, когда злокачественная пролиферация представлена скоплениями тучных клеток и ассоциирована с мутацией *C-KIT* D816V. При обоих подтипах заболевания тучные клетки окрашиваются на триптазу, CD117 и CD25, а в костном мозге часто наблюдается фиброз [19]. Точковые мутации в гене *C-KIT*, также расположенном на хромосоме 4 вблизи гена *PDGFR*, в частности D816V, ассоциируются с системным мастоцитозом, иногда протекающим с эозинофилией [8]. Слияние *FIPIL1-PDGFR* также обнаружено в случаях острого миелоидного лейкоза и Т-клеточной лимфобластной лимфомы, ассоциированной с эозинофилией [8, 19].

Отсутствие химерного гена *FIPIL1-PDGFR* должно побудить к исключению других причин первичных эозинофилий, связанных с рецидивирующими молекулярными аномалиями. Молекулярные доказательства слияния генов *PDGFR*, *PDGFRB* или *FGFR1* сопровождаются аномальным кариотипом, вовлечениями 4q12, 5q31 ~ 33 или 8p11 ~ 12. Если при цитогенетическом анализе обнаруживается транслокация, затрагивающая любой из перечисленных хромосомных регионов, то для подтверждения предполагаемой генной перестройки и оценки ответа на терапию в дальнейшем рекомендуется проведение FISH-теста [1].

Для клинической картины *PDGFRB*- или *FGFR1*-положительных новообразований характерно сочетание миелопролиферативного процесса, протекающего с эозинофилией, и Т-клеточной лимфоидной опухоли с крайне агрессивным течением и быстрой трансформацией в острый, чаще миелоидный лейкоз [8, 18]. В редких случаях перестройки *PDGFRB* являются криптическими (скрытыми) и могут быть обнаружены с помощью FISH, обратной транскрипционно-полимеразной цепной реакции и/или секвенирования ПНК [20].

В связи с повышением уровня и качества диагностики, ростом числа случаев рецидивирующих, молекулярно-подтвержденных первичных эозинофилий, обусловленных слиянием генов тирозинкиназ, в классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. выделена отдельная категория «миелоидные/лимфоидные новообразования с эозинофилией и перестройкой генов *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1* или *PCM1-JAK2*». В случае выявления других генетических аномалий (не относящихся к мутациям в генах *PDGFR*, *PDGFRB*, *FGFR1*, возникающих в ранних клетках-предшественниках, с отсутствием филадельфийской хромосомы) устанавливается диагноз «хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый (не специфицированный)». Кроме того, такую формулировку предложено использовать в случаях, когда генетические aberrации не обнаружены всеми доступными методами, но имеется повышение числа бластных клеток (более 2 % в периферической крови и/или более 5 %, но менее 20 % в костном мозге) [4].

Образование химерного онкогена *PCM1-JAK2* с участием гена *JAK2* является результатом транслокации t(8;9)(p22;q24.1), вследствие чего активность *JAK2*-тирозинкиназы аномально повышается. Подобные хромосомные перестройки редко обнаруживаются при лимфоидных новообразованиях (например, при Т-клеточной лимфоме и грибовидном микозе) [8, 20]. Однако если хроническое миелопролиферативное новообразование присутствует до, одновременно или после терапии лимфоидных неоплазий, то такие слияния *JAK2* (а также *PDGFR*, *PDGFRB* и *ABL1*) классифицируют в категории миелоидных/лимфоидных новообразований с эозинофилией и генными перестройками [1, 21].

Несмотря на сложности диагностики вариантов ГЭС, терапия имеет общие принципы. Системная глюкокортикостероидная (ГКС) терапия является 1-й линией для большинства пациентов с ГЭС [2]. При эозинофильных миелопролиферативных заболеваниях (клональные ГЭ_н, миелопролиферативный вариант ГЭ_{нз}) не показаны ГКС, поскольку механизм их действия заключается в подавлении клеточных реакций, в том числе с участием эозинофилов, но не происходит подавления опухолевого клона. Кроме того, ГКС блокируют аккумуляцию эозинофилов в местах воспаления за счет подавления выделения хемоаттрактантов, снижения метаболизма эозинофилов в тканях и выделения гистамина из базофилов, что нивелирует клинические проявления ГЭС [8, 11].

Основными целями лечения всех вариантов ГЭС являются контроль количества эозинофилов и предотвращение прогрессирования поражения органов. Хороший ответ на преднизолон (1 мг/кг/сут) в виде редукции количества эозинофилов в периферической крови до референсных возрастных значений считается положительным прогностическим показателем благоприятного течения заболевания. В случаях

рефрактерности к кортикостероидной терапии или при более тяжелом мультиорганном поражении могут применяться высокие дозы метилпреднизолона (пульс-терапия), цитостатики (гидроксимочевина) и/или иммуномодуляторы (интерферон α , циклоспорин, талидомид) [1, 8, 17, 20]. Относительно новым препаратом, нашедшим применение в случаях предположительно реактивной эозинофилии, является меполизумаб — моноклональное антитело к интерлейкину 5, которое позволяет контролировать эозинофилию при непереносимости или недостаточной эффективности ГКС [1, 8]. Изучаются роль и место других моноклональных антител, в частности бенрализумаба, в лечении ГЭС [1].

В настоящее время не существует рекомендаций по терапии пациентов педиатрической когорты, но стандартом для взрослых больных *FIP1L1/PDGFR*-отрицательным ГЭС является преднизолон в дозировке 1 мг/кг/сут. Патогенетическим методом лечения *PDGFR*-положительных ГЭС является иматиниб, эффективность которого при данных заболеваниях приближается к 100 %. Механизм действия иматиниба связан с его способностью ингибировать *PDGFR*-и *PDGFRB*-тирозинкиназы в составе рецепторов к ростовому фактору, происходящему из тромбоцитов/мегакариоцитов [1, 8, 18].

FGFR1-положительные варианты миелопролиферативных заболеваний характеризуются высокой агрессивностью течения. Единственный метод лечения, позволяющий надеяться на выздоровление, — аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, которая также показана при прогрессировании миелопролиферативных заболеваний и ГЭС с резистентностью к консервативной терапии [1, 4, 8].

В случаях, сопровождающихся тромбоэмболическими осложнениями и/или осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы, могут потребоваться антикоагулянтная терапия и кардиохирургические вмешательства [9]. Эффективность лечения ГЭС зависит от его подтипа, однако поражение сердца ассоциируется с худшим прогнозом и неблагоприятными исходами, если лечение не начато в максимально ранние сроки [9, 10, 16].

Заключение

Диагностика ГЭС должна быть комплексной с анализом факторов риска развития вторичных эозинофилий и клональных заболеваний, протекающих с эозинофилией. Результаты анализа представленного нами клинического наблюдения, а также случаи, описанные в литературе, убедительно демонстрируют, что ОЛЛ с эозинофилией объективно сложен в диагностике, требует исключения причин вторичных эозинофилий и проведения комплексного морфоиммунологического и цитогенетического исследований костного мозга. Не менее важной задачей является оценка функций и состояния экстрамедуллярных органов и систем (сердце, почки, печень, центральная нервная система и др.), поскольку морфофункциональные органые дисфункции, обусловленные инфильтрацией органов и тканей эозинофилами и продуктами дегрануляции эозинофилов, значительно ухудшают результаты лечения и прогноз. При подозрении на ГЭС и ОЛЛ с эозинофилией крайне важно начать лечение в ранние сроки для снижения риска развития полиорганной недостаточности. Необходимы дальнейшие исследования молекулярных основ ГЭС, чтобы разработать таргетные опции, направленные на ключевые сигнальные пути его патогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shomali W., Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2022;97(1):129–48. DOI: 10.1002/ajh.26352
2. Agudo M., Santos F., Teixeira Reis A. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a case report. *Cureus* 2023;15(6):e39964. DOI: 10.7759/cureus.39964
3. Abo Shdid R., Azrieh B., Alebbi S. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome with multiple organ involvement. *Case Rep Oncol* 2021;14(1):249–55. DOI: 10.1159/000511396
4. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R. et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
5. Santos A., Loureiro C., Chieira C. [Idiopathic hypereosinophilic syndrome: case report]. *Rev Port Imunoalergologia* 2008;16(1):93–105. (In Portuguese).
6. Pallesen K.A.U., Herlin T., Holm M. et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: a rare diagnosis in children. *Clin Case Rep* 2020;8(10):2013–6. DOI: 10.1002/ccr3.3165
7. Valent P., Klion D., Horny H.P. et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):607–12.e9. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.02.019
8. Немченко И.С. Миелопролиферативные заболевания, протекающие с эозинофилией: клиника, диагностика, лечение: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 111 с. Доступно по: <https://blood.ru/documents/scientific%20council/nemchenko.pdf> Nemchenko I.S. Myeloproliferative diseases with eosinophilia: clinical features, diagnostics, treatment. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2016. 111 p. Available at: <https://blood.ru/documents/scientific%20council/nemchenko.pdf>. (In Russ.).
9. Radford D.J., Garlick R.B., Pohlner P.G. Multiple valvar replacements for hypereosinophilic syndrome. *Cardiol Young* 2002;12(1):67–70. DOI: 10.1017/s1047951102000136
10. Ferruzzi V., Santi E., Gurdo G. et al. Acute lymphoblastic leukemia with hypereosinophilia in a child: case report and literature review. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(6):1169. DOI: 10.3390/ijerph15061169
11. Geltner D., Friedman G., Naparstek E. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Its occurrence with “Hypereosinophilic syndrome” and bilateral spontaneous pneumothorax. *Arch Intern Med* 1978;138(2):292–3. DOI: 10.1001/archinte.1978.03630260082021

12. Лопина Е.А., Душина А.Г., Либис Р.А. Идиопатический гипер-эозинофильный синдром. Клинический случай. Архив внутренней медицины 2022;12(5):394–400.
DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400
Lopina E.A., Dushina A.G., Libis R.A. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. A clinical case. Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine. 2022;12(5):394–400. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2022-12-5-394-400
13. Narayanan G., Soman L.V., Kumar R. Hypereosinophilia: a rare presentation of acute lymphoblastic leukaemia. J Postgrad Med 2018;64(1):50–2. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_681_16
14. Ayhan A.C., Timur C., Ayhan Y. et al. Does hypereosinophilic syndrome precede common B acute lymphoblastic leukaemia in childhood? A case report. Acta Haematol 2012;127(2):90–2. DOI: 10.1159/000333085
15. Sahu K.K., Malhotra P., Khadwal A. et al. Hypereosinophilia in acute lymphoblastic leukemia: two cases with review of literature. Indian J Hematol Blood Transfus 2015;31(4):460–5. DOI: 10.1007/s12288-014-0436-7
16. Rezamand A., Ghorashi Z., Ghorashi S., Nezami N. Eosinophilic presentation of acute lymphoblastic leukemia. Am J Case Rep 2013;14:143–6. DOI: 10.12659/AJCR.883905
17. Акежева К.А., Алешина О.А., Васильева А.Н. и др. Острый промиелоцитарный лейкоз, протекающий с базофилией: особенности диагностики и клиническое наблюдение. MD-Onco 2024;4(2):65–70. DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70
- Akezheva K.A., Aleshina O.A., Vasileva A.N. et al. Acute promyelocytic leukemia presenting with basophilia: diagnostic features and clinical observation. MD-Onco 2024;4(2):65–70. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2024-4-2-65-70
18. Thomsen G.N., Christoffersen M.N., Lindegaard H.M. et al. The multidisciplinary approach to eosinophilia. Front Oncol 2023;13:1193730. DOI: 10.3389/fonc.2023.1193730
19. Туркина А.Г., Немченко И.С., Цыба Н.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией. Доступно по: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf (дата обращения: 01.05.2024).
Turkina A.G., Nemchenko I.S., Tsyba N.N. et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myeloproliferative diseases with eosinophilia. Available at: https://npngo.ru/uploads/media_document/288/b44482ac-441a-4de2-8777-2a689a6bdaa5.pdf (accessed 01.05.2024). (In Russ.).
20. Schwaab J., Jawhar M., Naumann N. et al. Diagnostic challenges in the work up of hypereosinophilia: pitfalls in bone marrow core biopsy interpretation. Ann Hematol 2016;95(4):557–62. DOI: 10.1007/s00277-016-2598-x
21. Pozdnyakova O., Orazi A., Kelemen K. et al. Myeloid/lymphoid neoplasms associated with eosinophilia and rearrangements of *PDGFRA*, *PDGFRB*, or *FGFR1* or with *PCMI-JAK2*. Am J Clin Pathol 2021;155(2):160–78. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa208

Вклад авторов

О.Д. Гурьева, Т.Т. Валиев: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста, научное редактирование и окончательное одобрение статьи;

И.Н. Серебрякова: предоставление лабораторных данных, интерпретация результатов исследований, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.D. Gurieva, T.T. Valiev: concept and design development, review of publications on the article topic, data collection and analysis, article writing, scientific editing, final article approval;

I.N. Serebryakova: laboratory data presenting and interpretation, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Д. Гурьева / O.D. Gurieva: <https://orcid.org/0000-0002-0050-0721>

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных (результаты обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания: 20.09.2023).

Compliance with patient rights. There is given the parental informed consent to the publication of child's data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes (signed date: 20.09.2023).