

ЭОЗИНОФИЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЦА (синдром Леффлера II)

**Кафедра терапии им. проф. А.И.Дядыка
ФГБОУ ВО «ДонГМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»**

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

- эозинофилия более 5% от общего кол-ва лейкоцитов в мазке на протяжении последовательных 6 мес и более
- часто ассоциированная с аллергическими реакциями, поражением легких (БА тяжелой степени, легочные инфильтраты – синдром Леффлера I)
- часто сопровождается повреждением кожи и внутренних органов (почки, сердце, ЖКТ), центральной и периферической нервной системы

Требует исключения персистенции аллергена, паразитарных инвазий, злокачественного опухолевого процесса любой локализации, в т.ч. миелопролиферативных заболеваний!!!

Идиопатический (первичный) ГиперЭозинофильный Синдром (ГЭС) = = «клональная» гиперэозинофилия

Патогенетически - спорадические мутации гемопоэтических клеток с гиперпродукцией интерлейкина-5.

Косвенные клинические признаки клональной эозинофилии: гепато- и спленомегалия, анемия и тромбоцитопения, отсутствие ответа на терапию ГК, часто увеличена концентрация вит. В12 и триптазы сыв. крови!

Причины первичной («клональной») эозинофилии:

- **Миелоидные и лимфоидные гемобластозы (эозинофилы – часть миелоидного ростка!)** (FIP1L1/PDGFRα, PDGFRβ или FGFR1 или с PCM1-JAK2, ETV6-JAK2 или BCR-JAK2)
- **Хронический эозинофильный лейкоз** (случаи с ETV6-ABL1, ETV6-FLT3 или др. генами тирозинкиназы)
- **Лимфопролиферативные заболевания: лимфома Ходжкина и Неходжкинские лимфомы, острый лимфобластный лейкоз**
- **Системный мастоцитоз** (цитопения, кожный синдром, спленомегалия, дисфункция печени с гипоальбуминемией, спленомегалией, гиперспленизмом, мальабсорбцией, поражением костей)
- **Кол-во Эозинофилов может достигать 20-40-60% и более!**

НЕ-КЛОНАЛЬНЫЕ (ВТОРИЧНЫЕ или РЕАКТИВНЫЕ) ЭОЗИНОФИЛИИ – при которых продукция эозинофилов увеличивается в ответ на экзогенные стимулы через систему гранулоцитарно-макрофагальных колониестимулирующих факторов вместе с интерлейкином 3 и интерлейкином 5, продуцируемых Т-хелперными клетками

- **Заболевания аллергической природы** (БА!!! Гастриты! Колиты!)
- **ПАРАЗИТАРНЫЕ инвазии**
- **Дерматологические заболевания** (в т.ч. не-аллергические)
- **Не-гематологические опухоли** - солидные, различных локализаций...
- **Прием лекарственных препаратов**
а также
- **ревматологические заболевания,**
в т.ч. системные васкулиты

ОРГАННЫЕ проявления ГЭС весьма разнообразны и зависят от того, какой орган и насколько интенсивно инфильтрирован эозинофилами

1. Эозинофилы продуцируют большое число разнообразных цитотоксических субстанций, в том числе эозинофильного катионного белка (ЭКБ), главного основного белка (ГОБ), рибонуклеазного эозинофильного нейротоксина (РЭН), окислительных молекул, таких как эозинофильная пероксидаза (ЭПО) и свободные радикалы кислорода, а также ферментов таких как эластаза и коллагеназа (*ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ влияния!*).

2. Эозинофилы способны синтезировать лейкотриены и простагландины, влияющих на тонус гладкой мускулатуры сосудов и бронхов. Кроме того, они способны секретировать цитокины (в том числе провоспалительные цитокины $T \times 1$, $T \times 2$) и хемокины.

3. Эозинофильное воспаление ассоциируется с ПРОФИБРОГЕННЫМ действием, так как высвобождение TGF- β активированными эозинофилами ведет к интенсификации синтеза коллагена и отложению экстрацеллюлярного матрикса.

Легочные Эозинофилии: варианты

Синдром (болезнь) Леффлера I (1932 г.) = простая Эозинофильная пневмония, обычно с умеренной эозинофилией

- *инфильтраты обычно в области верхушек легких, реже на периферии с небольшой лихорадкой*
- *минимальные (больше рестриктивные!) нарушения вентиляционной функции легких*
- *быстрое разрешение при терапии ГКС в средних дозах (т.наз. «летучие легочные инфильтраты»)*

Отсутствие быстрого эффекта ГКС – требует исключения БОЛЕЕ СЛОЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИТУАЦИЙ:

• Синдром Чарджа-Стросса (Черга-Стросса) = ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГРАНУЛЕМАТОЗ С ПОЛИАНГИИТОМ (ЭГПА) – см. Клин Рек 2025!

• Эозинофильный полиангиит с полиартериитом = Узелковый полиартериит?

• Системная красная волчанка ?

• Ревматоидный артрит с поражениями внутренних органов?

Поражение сердца – это одна из основных причин смерти пациентов с ЭГПА!

Для диагностики кардиомиопатии при ЭГПА помимо электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии также важно определение:

- 1) мозгового натрийуретического пептида**
- 2) тропонина I крови.**

Клиническое значение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и позитронно-эмиссионной томографии – остается не совсем ясным.

Поражение желудочно-кишечного тракта, особенно с проявлениями ишемического характера – предиктор неблагоприятного исхода:

при боли в животе, тошноте, рвоте, диарее (особенно с примесью крови и/или меленой) необходимо провести рентгенологическое и/или эндоскопическое исследование!

Прогноз у больных ЭГПА: индекс FFS

ИНДЕКС FFS (FIVE-FACTOR SCORE) НА ОСНОВАНИИ 5 ПРИЗНАКОВ:

- возраст старше 65 лет (1 балл),
- поражение сердца и желудочно-кишечного тракта (например, кровотечение, инфаркт или панкреатит) (1 балл)
- сывороточная концентрация креатинина более 150 мкмоль/л (1 балл)
- нет поражения ЛОР органов (1 балл)
- *Если значение FFS составляет 1 балл и более, к терапии ГКС следует добавить иммунодепрессант (например, циклофосфамид), хотя польза такого подхода в рандомизированных контролируемых исследованиях не изучалась.*

НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ПРИЗНАКАМИ СЧИТАЮТ ТАКЖЕ:

- тяжелое альвеолярное кровотечение (кашель; одышка, кровохарканье; анемия)
- поражение органа зрения (относительно редко)
- множественный мононеврит

– ЭТИ ПРОЯВЛЕНИЯ ТАКЖЕ МОГУТ СЛУЖИТЬ ОСНОВАНИЕМ
ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИВНОЙ ТЕРАПИИ!

При ГиперЭозинофильном Синдроме могут быть полезны доп. обследования:

У лиц с подозрением на системные заболевания
соединительной ткани:

- Антинуклеарные антитела (ANA)
- Антитела с двуспиральной ДНК (dsDNA)
- Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду (ACCP)

У лиц с проявлениями васкулита – кожа, почки,
множественные мононевриты:

- Антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA)
- Серология на HBV, HCV, ВИЧ, CMV и парвовирусВ19

Клинические случаи «идиопатического» эозинофильного миокардита (ЭозМ): синдром Леффлера II

- Швейцарский врач Вильгельм Леффлер в 1936 году описал фибропластический париетальный эндокардит с периферической эозинофилией. Гистологически (на секции!) повреждение миокарда было представлено эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией.
- В 1991 г. Японское Сердечно-сосудистое Общество по Острому и Хроническому Миокардиту опубликовало руководство по диагностике и лечению ЭМ
- **Диагностические критерии ЭозМ :**
эозинофилия $>500/\text{мкл}$, кардиальная симптоматика, увеличение маркеров повреждения миокарда (тропонины, NT-pro-BNP), ЭКГ-изменения, признаки дисфункции миокарда на Эхо-КГ (особенно при отсутствии изменений на коронарограммах!).

Одним из наиболее распространенных инициирующих факторов признается лекарственная гиперчувствительность (**метилдопа, гидрохлортиазид, ампициллин, фуросемид, дигоксин, тетрациклин, аминофиллин, фенитоин, бензодиазепины и трициклические антидепрессанты**).

СИНДРОМ Леффлера II: стадии поражения сердца

- ранняя – некротический процесс в эндомиокарде, часто бессимптомный, изредка отмечены *острая СН, острый коронарный синдром*.
- тромботическая стадия – вдоль поврежденного эндокарда в полости камер (чаще – верхушка левого желудочка!) формируются *тромбы*, которые могут стать источником *периферических эмболий*.
- фиброзирующая стадия – эндомиокардиальный фиброз с развитием необратимой *рестриктивной кардиомиопатии*, нарушением структуры атриовентрикулярных клапанов со всеми вытекающими последствиями...

Клинический случай ЭозМ: США (1)

- **51-летний мужчина** обратился с жалобами на одышку при физической нагрузке, пароксизмальную ночную одышку, атипичную боль в грудной клетке, кашель, **увеличение веса приблизительно на 13,5 килограмм за последние 6–8 недель.**
- **В анамнезе:** тревога, депрессия и биполярное расстройство. Отмечены случаи покупки лекарств для подавления тревоги и кашля. Пациент не мог вспомнить конкретные названия лекарств, но отметил некоторые анксиолитики группы бензодиазепинов. Пациент страдал алкоголизмом, в прошлом курил и употреблял марихуану.
- В момент осмотра в стационаре температура составляла 38,2 °С, частота сердечных сокращений (ЧСС) 166 уд/мин, АД 139/85 мм рт.ст., ЧДД 16 в мин, сатурация — 95 % при 4 литрах дополнительной оксигенации через носовую канюлю.
- Клинически - повышение венозного давления в яремной вене на 12 см водного столба, двусторонние хрипы в базальных отделах легких, отеки нижних конечностей, тахикардия

Клинический случай ЭМ: США (2)

- ЭКГ: синусовая тахикардия, низкий вольтаж и удлинение QT до 496 м/с.
- ОАК: лейкоцитоз 15,7 /мм³, эозинофилия 6,6 %, креатинина 1,96 мг/дл = 173 мкмоль/л (нарушение азотвыдел.функции почек).
- Отмечены повышенная температура и острофазовые маркеры воспаления (С-реактивный белок 26 мг/дл (норма до 0,5), СОЭ 63 мм/ч (норма до 22 мм/ч). Тропонин I составлял 2,31 нг/мл (норма < 0,02), мозговой натрийуретический пептид — 1501 нг/ мл (норма < 100).
- Рентгенограмма ОГК: двусторонние инфильтраты, трактованные как застой в малом круге кровообращения.
- Транстор. Эхо-КГ: ФВ 50 %, легкая гипокинезия стенки ЛЖ без регионарных нарушений, диастолическая дисфункция 1-й степени.
- В связи с повышенной температурой и увеличением маркеров воспаления, предполагалась аутоиммунная либо инфекционная этиология миокардита.
- Посев крови и мочи, ПЦР на вирусные антигены, а также антитела к паразитам (результаты отрицательные). АНЦА к МПО и протеиназе-3 не обнаружены.
- Проведение неинвазивной магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца было невозможно из-за наличия у пациента тяжелой клаустрофобии.

Клинический случай ЭМ в США (3)

- В связи с симптомами нарушения функции легких пациенту была проведена спирометрия и диагностированы **умеренные бронхообструктивные нарушения** (проба с бронхолитиком отрицательная)
- **Объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) составлял 2,15 л (норма 3,0–4,5 л),**
- **Функциональная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 3,37 л (норма 3,9–5,7 л), Индекс Тиффно ОФВ1 / ФЖЕЛ 64 % (норма 67,9–87,2 %).**
- **Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (ДСМУ) — 20 мл / мм рт.ст. / мин (норма 15–28 мл / мм рт.ст. / мин).**

- Пациенту была проведена катетеризация сердца: 1) инвазивные гемодинамические измерения и 2) эндомикардиальная биопсия правого желудочка.
- При катетеризации правых отделов — повышенное давление наполнения правого предсердия, среднее давление — 12 мм рт.ст. (норма < 5), систолическое давление в правом желудочке — 36 мм рт.ст., диастолическое давление — 8 мм рт.ст., конечное диастолическое давление в правом желудочке — 13 мм рт.ст., систолическое давление в легочной артерии — 30 мм рт.ст. и диастолическое — 17 мм рт.ст., среднее давление заклинивая легочных капилляров — 22 (в норме <15), сердечный выброс по методу Фика — 5,93 л / мин, по методу термодилуции — 5,59 л / мин (норма в покое — 4–8 л / мин). Системное сосудистое сопротивление составляло 1457 дин / с / см⁵ (норма — 800–1200 дин / с / см⁵), а легочное сосудистое сопротивление — 204 дин / с / см⁵ (норма — 37–250 дин / с / см⁵).
- В биоптате выявлены диффузные воспалительные инфильтраты в интерстиции, преимущественно состоящие из эозинофилов с не-казеозными гранулемами, что соответствует картине Эозинофильного Миокардита.
- При трихромном окрашивании обнаружен некроз кардиомиоцитов.
- БЫЛИ НАЗНАЧЕНЫ ВЫСОКИЕ ДОЗЫ КОРТИКОСТЕРОИДОВ И КАРДИОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ — ДИУРЕТИКОВ И БЕТА-БЛОКАТОРОВ (*наблюдалось значительное облегчение симптомов!*). Назначение ИАПФ/БРА было отложено до улучшения функции почек!
- ПОВТОРНАЯ ЭХО-КГ, ВЫПОЛНЕННАЯ ЧЕРЕЗ 3 ДНЯ ПОСЛЕ НАЧАЛА ТЕРАПИИ, ПОКАЗАЛА УВЕЛИЧЕНИЕ ФВ ДО 65 %, И ПАЦИЕНТ БЫЛ ВЫПИСАН ДОМОЙ ДЛЯ АМБУЛАТОРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ.

“Алтайский краевой кардиодиспансер” (Барнаул - 1)

Больной Р., 52 года, жалобы на слабость в нижних конечностях, боли в икроножных мышцах, покалывание пальцев нижних конечностей, жжение стоп, одышка при ходьбе в быстром темпе более 300 м.

Анамнез заболевания: год назад перенес COVID-19 (вирус идентиф.), легкое течение, лечился амбулаторно. Через 7 мес впервые стал отмечать слабость в нижних конечностях, боли в икроножных мышцах. Неврологом был выставлен диагноз: синдром беспокойных ног (терапия без эффекта...).

Анамнез жизни: с 30 лет бронхиальная астма (лечение: беродуал, беклазон ингаляционно), полипозный этмоидит (неоднократное удаление полипов), хронический гайморит, фронтит.

Лечился у невролога амбулаторно около 3 месяцев, однако слабость и боли в нижних конечностях нарастали, пациент с трудом ходил...

“АЛТАЙСКИЙ КРАЕВОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ДИСПАНСЕР” (БАРНАУЛ - 1)

- **Повторно обратился к неврологу:** проведена МРТ головного мозга, где выявлены **множественные инфарктные очаги**, в связи с чем пациент был направлен и госпитализирован в **НЕВРОЛОГИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ “АЛТАЙСКОЙ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ” (БАРНАУЛ - 2)**
- **Диагноз:** *ишемический инсульт в обеих гемисферах головного мозга неуточненной давности, предположительно КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА*

«АЛТАЙСКАЯ КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» (БАРНАУЛ - 2)

- ОАК : Эр. 4,5 Нв 140 г/л, Тр. 180, Лейк. $9,7 \times 10^9$ /л, **ЭОЗ 1%**, п\я 2%, с/я 55%, лимф 32%, **моноц. 10%**, СОЭ 8 мм/ч, Нт 37%.
- Длит. кровотеч. – 2 мин, Вр. Сверт. 3 мин 45 с (норма 3-5 мин)
- ЭКГ: синусовый ритм с ЧСС 75/мин. ЭОС не отклонена.
Нарушения процессов реполяризации по передне-боковой стенке ЛЖ.

«АЛТАЙСКАЯ КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» (Барнаул – 2)

- Трансторакальная ЭхоКГ: ЛП 4 см , ФВ по Тейхольцу – 71%, ФВ по Simpson – 60%, ударный объем – 84 мл. Умеренная митральная регургитация. Небольшая трикуспидальная регургитация. Диаметр нижней полой вены – 15 мм, она спадается на вдохе более 50%, что позволило принять давление в правом предсердии за 5 мм рт. ст. Систолическое давление в правом желудочке – 29 мм рт. ст. Толщина МЖП в диастолу – 8 мм, толщина ЗСЛЖ в диастолу – 9 мм, относительная толщина стенки ЛЖ – 0,30. Масса миокарда ЛЖ – 245 г, индекс массы миокарда ЛЖ – 131 г/м². Локальная и глобальная сократимость ЛЖ в норме. В полости ЛЖ в области верхушки лоцируются средней эхогенности массы с флоттирующими компонентами, выстилающие верхушку и облитерирующие ее.
- УЗДГ артерий нижних конечностей: окклюзия правой подколенной артерии от проекции щели коленного сустава до тибioперинеального ствола, выраженная коллатеральная компенсация.

«АЛТАЙСКАЯ КРАЕВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА» (БАРНАУЛ – 2)

С целью поиска источника эмболии ПОВТОРНО ПРОВЕДЕНА ЭхоКГ: фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу – 32%, гипокинезия, акинезия передне-боковой и нижней стенки, **ТРОМБИРОВАННАЯ АНЕВРИЗМА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА !**

- Коронароангиография: патологии коронарных артерий не выявила.
- **ЭНДОМИОКАРДИАЛЬНАЯ БИОПСИЯ:** признаки эозинофильного миокардита...
- **Заключительный диагноз:** эндомиокардит Леффлера, тяжелое течение. Тромбоз верхушки ЛЖ. Хроническая сердечная недостаточность, стадия IIА. Эмболический синдром: ишемический инсульт в обеих гемисферах головного мозга (неуточненной давности). Окклюзия правой подколенной артерии.

- Консультирован (ТЕЛЕМЕДИЦИНА!) в Университетской клинике ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова” Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).
- Рекомендовано консервативное лечение пациента: ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ, АНТИКОАГУЛЯНТЫ, В-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ, АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В КОМБИНАЦИИ С ИНГИБИТОРОМ НЕПРИЛИЗИНА, СТАТИНЫ.
- В течение последующих 3 мес состояние пациента без отрицательной динамики.
- Переведен для наблюдения в “Алтайский краевой кардиологический диспансер” (Барнаул - 1)...

Вопрос 1: Возможно ли развитие ЭОЗИНОФИЛЬНОГО МИОКАРДИТА без предшествующей эозинофилии?

- *ПРИЦЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АМБУЛАТОРНОЙ КАРТЫ ПАЦИЕНТА позволило выявить ОАК, выполненные В РАМКАХ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ:*

- **за 1 ГОД И 3 МЕС ДО ОБРАЩЕНИЯ В КАРДИОДИСПАНСЕР: ИМЕЛО МЕСТО НЕОДНОКРАТНОЕ ПОВЫШЕНИЕ кол-ва ЭОЗИНОФИЛОВ крови - до 27%, 77% и 64%**

(анализы выполняли с интервалом 2 мес...)

Вопрос 2: Можно ли было ПРЕДОТВРАТИТЬ развитие эозинофильного эндомиокардита, а заодно и тромбозов и тромбоэмболических инсультов?

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

РАССЧИТЫВАЕТ НЕ СТОЛЬКО

НА СВОЕВРЕМЕННОЕ ВЫЯВЛЕНИЕ

ХРОНИЧЕСКИХ ВЯЛОТЕКУЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ,

СКОЛЬКО НА ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ

ИХ ЖИЗНЕОПАСНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ!

ПОМОГИТЕ ПРОЙТИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИЮ ВАШИМ

ПАЦИЕНТАМ И

НЕ ЗАБУДЬТЕ СВОЕВРЕМЕННО ОТРЕАГИРОВАТЬ

НА ВЫЯВЛЕННЫЕ

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ...