

VAK 616.155.35:615.222:615.065

ЭОЗИНОФИЛИЯ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА КОРДАРОНА

М.А. Шаленкова, Э.Д. Михайлова, Институт ФСБ России, кафедра внутренних болезней, г. Н. Новгород

Шаленкова Мария Алексеевна – e-mail: mshalenkova@yandex.ru

При длительном приеме Кордарона могут развиваться различные побочные эффекты. В данном клиническом случае представлено развитие у пациентки умеренной эозинофилии в периферической крови и костном мозге, которая подверглась обратному развитию при отмене Кордарона.

Ключевые слова: Кордарон, эозинофилия, синдром бронхиальной обструкции, дисфункция щитовидной железы.

At long reception Cordarone various by-effects can develop. In the given clinical case development in the patient moderated aeozinophilli in peripheral blood and a marrow which has undergone to return development at cancellation Cordarone is presented.

Key words: Cordarone, aeozinophilia, a syndrome of bronchial obstruction, thyroid gland dysfunction.

В клинической практике встречаются болезни и состояния, при которых содержание эозинофилов в периферической крови и тканях увеличивается (эозинофилия – увеличение количества эозинофилов в периферической крови более $0,4 \times 10^9/\text{л}$ у взрослых). Выделяют три степени эозинофилии: легкая $0,4-1,5 \times 10^9/\text{л}$ (до 10%), умеренная – $1,5-5 \times 10^9/\text{л}$ (10-20%), тяжелая – более $5 \times 10^9/\text{л}$ (более 20%) [1]. Известно множество причин умеренной эозинофилии (таблица) [1–15].

Из приведенной таблицы видно, что проведение дифференциального диагноза причин эозинофилии не всегда просто.

Наиболее частой причиной эозинофилии у детей являются паразитарные инвазии, у взрослых – реакция на лекарствен-

ный препарат. В клинической практике больным с различными нарушениями ритма часто на длительный прием назначают Кордарон. В литературе описаны различные побочные эффекты и осложнения, связанные с приемом данного препарата [3, 5, 7, 9, 11–15]. Хорошо известны и чаще других диагностируются нарушения функции щитовидной железы (тиреотоксикоз, гипотиреоз), брадиаритмии, фотосенсибилизация, синдром бронхиальной обструкции. Кроме того, имеются единичные описания альвеолита, эозинофилии в крови [15].

Приводим клиническое наблюдение больной с эозинофилией, вызванной приемом Кордарона. Больная П., 68 лет, поступила 30.09.2005 г. в кардиологическое отделение одной

из городских больниц г. Нижнего Новгорода с жалобами на приступообразную одышку, возникающую при незначительной физической нагрузке и в покое, перебои в сердце, чувство нехватки воздуха, снижение диуреза. Из анамнеза удалось выяснить, что в течение нескольких лет у пациентки наблюдалась ишемическая болезнь сердца (ИБС). Перенесла не Q передний инфаркт миокарда. Диагностирован синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), нарушение ритма по типу редких наджелудочковых и частых желудочковых экстрасистол (которые больная субъективно плохо переносила). Неоднократно лечилась в стационаре в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) в виде рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН). Более 10 лет гипертоническая болезнь. В течение последних 2,5 лет постоянно принимала Кордарон в суточной дозе 200 мг (для купирования экстрасистолии), энап 5–10 мг/сут., гипотиазид 25 мг/сут., аспирин 125 мг/сут., нитросорбид 10 мг 1–3 табл./сут. При осмотре: состояние средней тяжести. Кожные покровы бледные, чистые, периферических отеков нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум над всей поверхностью сердца. Частота пульса 84 в мин. Артериальное давление (АД) 120/80 мм рт. ст. Частота дыхания 22 в минуту. Дыхание везикулярное, единичные сухие «свистящие» хрипы. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жирового слоя, мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Диурез положительный. Наклонность к запорам. Общий анализ крови (ОАК) от 04.10: гемоглобин (Hb) 145 г/л, эритроциты (Эр) $4,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты (Л) $7,25 \times 10^9/л$, эозинофилы (Э) 41% ($2,97 \times 10^9/л$ — умеренная эозинофилия) (рис.), палочкоядерные 1%, сегментоядерные 37%, лимфоциты 15%, моноциты 6%, СОЭ 32 мм/час.

Уровень креатинина, мочевины, глюкозы, фибриноген сыворотки, общий билирубин, АсАТ, АлАТ, протромбиновое время были в пределах нормы. Холестерин 6,1 ммоль/л. Общий анализ мочи был без патологии. Кал на яйца глистов отрицательный. Электрокардиография (ЭКГ) — ритм синусовый, 80 в минуту, WPW-синдром, гипертрофия левого желудочка. Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений, расширение границ сердца за счет левого желудочка.

Клинический диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. WPW-синдром. Наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия. ХСН IIА, III ФК. Гипертоническая болезнь III ст., достигнутая степень АГ 1, риск 4. Получала лечение: изокет в/в, фуросемид в/в, преднизолон в/в, поляризующая смесь в/в, эуфиллин в/в; внутрь Кордарон (200 мг/сут.), эналаприл, оликард, гипотиазид.

В связи с выявлением умеренной эозинофилии в периферической крови проведено дообследование больной. Учитывая наличие приступов удушья как ведущего синдрома в сочетании с выявленной эозинофилией, больной выполне-

ТАБЛИЦА. Причины эозинофилии

Основные причины	Клинические формы
I. Паразитарные инвазии	инвазии простейшими (амебиаз, токсоплазмоз, малярия, лямблиоз); инвазии гельминтами: трематодозы (параганимоз, шистоматозы, клонорхоз, фасциолез, описторхоз), цестодозы (дифиллоботриоз, цистицеркоз, эхинококкоз, гименолепидоз), нематодозы (стронгилоидоз, энтеробиоз, аскаридоз, токсокароз, трихинеллез, филяриидоз); инвазии членистоногими (чесоточный клещ)
II. Инфекции вирусные и бактериальные	скарлатина, бруцеллез, риккетсиозные инфекции, герпес и др.; фаза выздоровления при инфекционных заболеваниях
III. Аллергические заболевания	бронхиальная астма, аллергический ринит, легочные эозинофилии (простая легочная эозинофилия — синдром Лера-Киндберга, аллергический бронхолегочный аспергилез, тропическая легочная эозинофилия — синдром Вайнгартена, экзогенный аллергический альвеолит), поллиноз, крапивница, отек Квинке, сывороточная болезнь, атопический дерматит, пищевая аллергия
IV. Заболевания кожи	экзема, псориаз, пузырчатка, герпетиформный дерматит, ихтиоз и др.
V. Системные заболевания соединительной ткани	системная красная волчанка, ревматоидный артрит, дерматомиозит, синдром эозинофильной миалгии, диффузный эозинофильный фасцит, ревматическое заболевание, связанное с имплантацией силиконовых протезов груди
VI. Системные васкулиты	узелковый периартериит, синдром Чарга-Стросса/Черджа-Страусса (аллергический эозинофильный гранулематозный ангиит, сочетающийся с эозинофилией и бронхиальной астмой)
VII. Заболевания желудочно-кишечного тракта	эозинофильный гастрит, гастроэнтерит, болезнь Крона, глютенная энтеропатия
VIII. Опухоли	эозинофильная лейкемия, хронические миело-пролиферативные заболевания, лимфомы, др. опухоли, особенно с метастазами
IX. Идиопатический гиперэозинофильный синдром	
X. Иммунодефицитные состояния	селективный дефицит IgA, синдром Вискотта-Олдрича, синдром Диджорджи, синдром гиперпродукции IgE
XI. Лекарственные эозинофилии	интерлейкин (IL-2), антибиотики, ацетилсалициловая кислота, анальгин, кордарон, сульфаниламидные препараты и др.
XII. Другие	состояние после облучения, спленэктомии, при дефиците магния, ХПН

но исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Были выявлены умеренно-выраженные нарушения легочной вентиляции рестриктивно-обструктивного типа, нарушение бронхиальной проходимости легкой степени на уровне крупных бронхов и умеренной — на уровне средних и мелких

бронхов, ЖЕЛ снижена в легкой степени. Выполнена проба с сальбутамолом: степень бронхиальной обструкции уменьшилась до незначительной (прирост ОФВ₁ на 15% от должной величины). ЖЕЛ в норме. Полученные результаты позволили диагностировать бронхиальную астму смешанного генеза, средней степени тяжести и назначить патогенетическую терапию (ингаляционно глюкокортикостероид и бета-2-агонист).

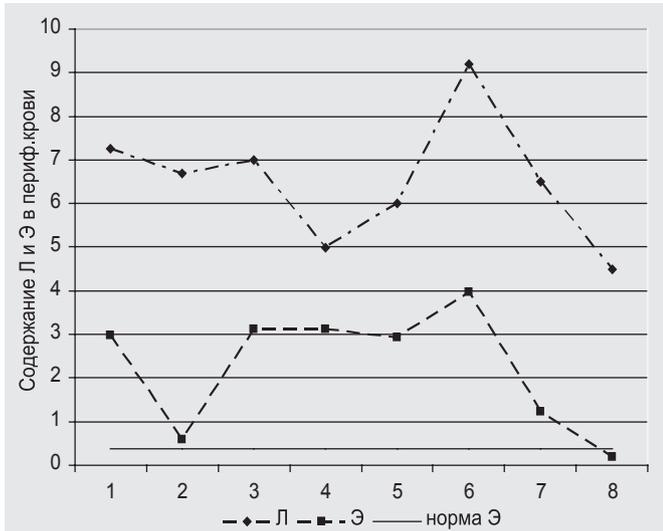


РИС.

Динамика содержания лейкоцитов и эозинофилов в общем анализе крови больной П. по оси абсцисс – дата проведения исследования; по оси ординат – уровень лейкоцитов и эозинофилов в 10⁹/л.

С учетом наличия признаков гипотиреоза (слабость, увеличение веса, лабильность АД, склонность к запорам и дислипидемия) исследованы гормоны щитовидной железы [ТТГ 9,5 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), свободная фракция (F) Т4 1,1 нг/дл (норма 0,8–1,9)], при УЗИ щитовидной железы: диффузно-узловая гиперплазия I степени. Это позволило поставить диагноз: диффузно-узловой зоб I степени, субклинический гипотиреоз. Консультирована эндокринологом, назначен L-тироксин в дозе 12,5 мг/сут.

В результате проводимой терапии состояние больной с положительной динамикой в виде уменьшения одышки, слабости, повышения толерантности к физическим нагрузкам. ОАК в динамике: Нв 141 г/л, Эр 4,6x10¹²/л, Л 6,7x10⁹/л, Э 9% (0,6x10⁹/л – легкая эозинофилия) (рис.), СОЭ 29 мм/час. При выписке рекомендовано продолжить прием Кордарона в суточной дозе 200 мг (субъективно сохранялась плохая переносимость желудочковой экстрасистолии), эналаприла, нитросорбида, L-тироксина, гипотиазиды, верошпирона; симбикорт.

Самочувствие больной оставалось удовлетворительным в течение 5 месяцев. 30.03.06 г. в связи с выраженной одышкой в горизонтальном положении в течение последней недели и усилением одышки при минимальной физической нагрузке, кашлем, ощущением першения в горле и за грудиной, появлением и нарастанием отеков нижних конечностей, нестабильностью АД повторно госпитализирована. При осмотре

обращало на себя внимание: вынужденное положение сидя, цианоз губ, пульсация сосудов шеи сидя и лежа, наличие сухих хрипов в нижних отделах легких, преимущественно при выдохе, ЧД 26 в минуту, пастозность в области голеней и стоп. В повторных ОАК вновь выявлялась эозинофилия: 31.03. Л 7,0x10⁹/л, Э 34% (3,13x10⁹/л), СОЭ 10 мм/час; 06.04. – Л 5,0x10⁹/л, Э 34%, СОЭ 15 мм/час; 14.04. – Л 6,0x10⁹/л, Э 32% (2,94x10⁹/л), СОЭ 20 мм/час; 24.04. – Л 9,2x10⁹/л, Э 43% (3,96x10⁹/л, т. е. умеренная эозинофилия) (рис.), СОЭ 39 мм/час. Наблюдалось повышение уровня фибриногена (6,0 г/л), диспротеинемия (повышения бета- и гаммаглобулинов). Гормоны щитовидной железы: ТТГ 7,96 мкМЕ/мл, FT4 1,0 нг/дл (сохранялся субклинический гипотиреоз на фоне приема L-тироксина). ЭКГ – без динамики. Эхокардиоскопия: фракция выброса 61%, дилатация и гипертрофия левого желудочка, митральная регургитация I степени, диастолическая дисфункция I типа. Рентгенография органов грудной клетки: без очаговых и инфильтративных теней, кардиомегалия.

Вновь проводился диагностический поиск причин эозинофилии (паразитарные инвазии, гематологические заболевания, эозинофильный васкулит, онкопатология), не исключалась лекарственная эозинофилия. ПЦР на антитела к лямблиям, описторхам, аскаридам, широкому лентецу – отрицательные.

Выполнена стерильная пункция: пунктат с умеренным содержанием клеток, гранулоцитарный росток представлен всеми ростками, отмечается увеличение количества эозинофилов до 20,8%, эритропоэз по нормобластному типу, пролиферация активная, созревание нарушено в виде наличия небольшого количества мегалобластов 1,2%, мегакарициты в небольшом количестве. Консультирована гематологом: данных за миелопролиферативное заболевание с эозинофилией недостаточно, но для исключения возможно дообследование. Рекомендован прием фолиевой кислоты в течение 2–3 недель в стандартной дозировке, заменить аспирин (как возможную причину эозинофилии) другим дезагрегантом.

При фиброгастроуденоскопии диагностированы: эзофагит, обострение; признаки гипертрофического гастрита, обострение; полип желудка; эрозивный дуоденит, обострение. При ирригоскопии патологических изменений не выявлено. УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь отсутствует (удален), киста синуса правой почки. Гинекологом диагностирован полип цервикального канала, рекомендовано диагностическое выскабливание.

Консультирована ревматологом: эозинофилия может быть проявлением эозинофильного васкулита (синдром Чарга-Стросса, который можно подозревать в связи с наличием бронхообструкции), идиопатического эозинофильного синдрома (при отсутствии положительной реакции на глюкокортикостероиды (ГКС), онкопроцесса).

Получала лечение: поляризирующая смесь в/в, клексан п/к, фуросемид в/в; внутрь супрастин, эналаприл, нитросорбид,



симбикорт. Отменены Кордарон и аспирин. В результате проводимой терапии состояние улучшилось: уменьшилась одышка, купированы периферические отеки. Амбулаторно для коррекции нарушений ритма рекомендован соталекс, продолжить прием ингибитора АПФ, нитрата, диуретика, фолиевой кислоты, L-тироксина, омепразола, симбикорта.

Больная наблюдалась амбулаторно. Через 1 месяц в ОАК от 08.06. Л $6,5 \times 10^9$ /л, Э 19% ($1,24 \times 10^9$ /л – легкая эозинофилия). В октябре 2006 г. больная повторно госпитализирована в связи с декомпенсацией ХСН. В ОАК Л $4,5 \times 10^9$ /л, Э 4% ($0,18 \times 10^9$ /л). При данной госпитализации уровень эозинофилов в периферической крови был в пределах нормы. Синдром бронхиальной обструкции не выявлялся. Лечение пациентки было направлено на коррекцию ХСН.

Таким образом, отмена Кордарона привела к нормализации уровня эозинофилов в периферической крови. Это позволило расценить гиперэозинофилию как побочный эффект от длительного приема Кордарона.

Данный клинический пример демонстрирует многогранность проявлений побочных эффектов при приеме Кордарона. Эозинофилия у нашей пациентки оказалась умеренной (рис.). Однако при своевременной отмене Кордарона она подверглась обратному развитию (что подтверждено при длительном наблюдении). Несмотря на редкость такого осложнения при приеме Кордарона, важно помнить о его возможности.



ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии с атласом микрофотограмм. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1989. 468 с.
2. Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амiodарон: особенности клинического применения. РМЖ. 2008. № 6. С. 375–382.
3. Голицын С.П. Грани пользы и риска при лечении желудочковых нарушений ритма сердца. Международный журнал медицинской практики. 2000. № 10. С. 56–64.
4. Джанашия П. Х., Шлык С. В., Шевченко Н. М. Экстрасистолия: клиническое значение, диагностика и лечение. Врач. 2007. № 3.
5. Канорский С.Г., Старицкий А.Г. Развитие осложнений при назначении генерических препаратов амiodарона. Фарматека. 2005. № 6. С. 55–56.
6. Киктев В.Г. И соавт. Клиническая фармакология. Социально-значимые заболевания. МЖ. 2008. № 16 (25). С. 1659–1668.
7. Маслова Н.П. Об эффективности и безопасности применения Кардиодарона (амiodарона) для профилактики внезапной смерти у больных ИБС. Неотложная терапия. 2004. № 3-4. С. 18–19.
8. Недоступ А., Благова О. Лечение нарушений ритма кордароном. Ответы на актуальные вопросы. Русский врач. 2005. № 8.
9. Регистр лекарственных средств России РЛС. Энциклопедия лекарств. 17-й вып. /Гл.ред. Г.Л. Вышковский. М.: «РЛС-2009», 2008. 1440 с.
10. Руденко В.Г. Клиническое применение кордарона. Медицина неотложных состояний. Практические рекомендации. 2007. № 4 (11).
11. Секреты ревматологии. М.–СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 1999. 768 с.
12. Сердюк С.Е., Бакалов С.А., Соболева В.А. и др. Амiodарон-ассоциированная дисфункция щитовидной железы: частота развития, возможности коррекции. Кардиология. 2004. № 10. С. 32–38.
13. Ушкалова Е.А. Амiodарон: соотношение польза/риск. Кардиология. 2009. № 8 (123).
14. Шубик Ю.В. Амiodарон: между оригинальными препаратами и генериками. РМЖ. 2009. № 4. С. 228–233.
15. Ятрогенные поражения легких. Корнев Б.М. и соавт. Consilium medicum. 2004. № 6 (10).