

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47



Клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной (лимфомой Леннерта) и эндокардитом Леффлера

Ю.Е. Рябухина¹, О.Л. Тимофеева¹, А.А. Ахобеков¹, П.А. Зейналова^{1,2}, Ф.М. Аббасбейли¹, Г.Ф. Аллахвердиева¹, А.Г. Жуков¹, В.В. Федотов^{1,3}, Л.А. Шестакова¹

¹Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ООО «ЮНИМ»; Россия, 121205 Москва, Инновационный центр Сколково, Большой бульвар, 42с1 оф. 0.049 первое ядро

Контакты: Юлия Евгеньевна Рябухина gemonk.yur@mail.ru

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) в большинстве наблюдений имеет агрессивное клиническое течение и характеризуется высокой частотой экстранодального поражения. Одним из признаков ПТКЛн, в частности лимфомы Леннерта, является эозинофилия. Независимо от механизма развития эозинофилии могут протекать с поражением сердца, приводя к эндокардиальному фиброзу, тромбообразованию желудочков и в конечной стадии – к рестриктивной кардиомиопатии, являющихся признаками эндокардита Леффлера (ЭЛ). Наличие ЭЛ усугубляет течение и прогноз ПТКЛн, ограничивая в первую очередь возможности противоопухолевой лекарственной терапии. Благодаря применению мультидисциплинарного подхода к ведению пациента с ПТКЛн и сопутствующим ЭЛ возможно диагностировать и своевременно начать проведение как специфической, так и кардиотропной терапии, улучшив в конечном итоге прогноз.

Представлено клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной ПТКЛн (лимфомой Леннерта) и ЭЛ.

Ключевые слова: периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная, эндокардит Леффлера, мультидисциплинарный подход, лекарственная противоопухолевая терапия, кардиотропная терапия

Для цитирования: Рябухина Ю.Е., Тимофеева О.Л., Ахобеков А.А. и др. Клиническое наблюдение пациентки 44 лет с впервые выявленной периферической Т-клеточной лимфомой неспецифицированной (лимфомой Леннерта) и эндокардитом Леффлера. Онкогематология 2023;18(1):39–47. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47

Clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma unspecified (Lennert's lymphoma) and Loeffler's endocarditis

Yu. E. Ryabukhina¹, O. L. Timofeeva¹, A. A. Akhobekov¹, P. A. Zeynalova^{1,2}, F. M. Abbasbeyli¹, G. F. Allakhverdieva¹, A. G. Zhukov¹, V. V. Fedotov^{1,3}, L. A. Shestakova¹

¹Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³UNIM LLC; 42c1 office 0.049 first core, Bolshoy Bulvar, Skolkovo Innovation Center, Moscow 121205, Russia

Contacts: Yuliya Evgen'evna Ryabukhina gemonk.yur@mail.ru

Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCLu) in most cases has an aggressive clinical course and is characterized by a high frequency of extranodal lesions. One of the manifestations of PTCLu, in particular Lennert's lymphoma, is eosinophilia. Regardless of the development mechanism, eosinophilia can be accompanied by heart damage, leading to endomyocardial fibrosis, ventricular thrombosis and, in the final stage, to restrictive cardiomyopathies, which are manifestations of Loeffler's endocarditis (LE). The presence of LE aggravates the course and prognosis of PTCLu, primarily limiting the possibilities of antitumor drug therapy. A multidisciplinary approach to managing a patient with PTCLu and concomitant LE makes it possible to diagnose and start both specific and cardiotropic therapy in a timely manner, ultimately improving the prognosis.

A clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed PTCLu (Lennert's lymphoma) and LE is presented.

Keywords: peripheral T-cell lymphoma unspecified, Loeffler's endocarditis, multidisciplinary approach, anticancer drug therapy, cardiotropic therapy

For citation: Ryabukhina Yu.E., Timofeeva O.L., Akhobekov A.A. et al. Clinical case of a 44-year-old patient with newly diagnosed peripheral T-cell lymphoma unspecified (Lennert's lymphoma) and Loeffler's endocarditis. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(1):39–47. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-39-47

Введение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная (ПТКЛн) представляет собой гетерогенную группу лимфом, морфологическим субстратом которых являются Т-лимфоциты, имеющие иммунофенотип зрелых Т-клеток. ПТКЛн, как правило, имеет агрессивное клиническое течение и на момент диагностики опухолевый процесс часто оказывается диссеминированным (вовлекаются костный мозг, кожа, подкожная клетчатка, легкие). По разным данным, 5-летняя общая выживаемость не превышает 30–35 % [1–3].

В одном из крупных исследований, проведенном D.D. Weisenburger и соавт., из 1000 пациентов с ПТКЛ 30 % составили больные ПТКЛн, из которых в 8 % случаев был диагностирован лимфоэпителиоидный вариант (лимфома Леннерта), отличавшийся от других ПТКЛн более длительной общей выживаемостью [2]. Однако, по данным других авторов, у пациентов с лимфомой Леннерта медиана общей выживаемости составляет не более 16 мес [4].

В ряде случаев при ПТКЛн опухолевые клетки могут продуцировать цитокины, стимулирующие пролиферацию нормальных эозинофилов. В периферической крови таких пациентов абсолютное количество эозинофильных лейкоцитов становится $>0,45 \times 10^9/\text{л}$, что требует дифференциальной диагностики с реактивными и клональными эозинофилиями [5, 6].

Независимо от механизма развития эозинофилии могут протекать с поражением сердца, центральной нервной системы. Секретируемые эозинофилами вещества активируют тучные клетки, которые продуцируют цитокины, а те, в свою очередь, вызывают пролиферацию эозинофилов. Выделяемые тучными клетками биологически активные вещества, такие как гистамин, триптаза, приводят к фиброзу ткани (эндомиокардиальный фиброз, фиброз легких и др.), а содержимое гранул активированных эозинофилов, попадая в окружающие ткани, может способствовать развитию тромбозов, повреждению эндотелия и нервных окончаний [7, 8].

Эндомиокардиальный фиброз – одно из частых осложнений, возникающих у пациентов с эозинофилией независимо от ее этиологии. В одном из исследований P.C. Tai и соавт., выполняя биопсию сердца, в эндотелии коронарных сосудов и эндокарде обнаружили отложения эозинофильной пероксидазы [9], а при дальнейшем изучении было показано, что при этом происходит ингибирование протеина С и развивается эндокардиальный тромбоз [10].

Инфильтрация эндокарда и миокарда эозинофилами с последующим развитием эндомиокардиального фиброза, нарушением диастолической функции по рестриктивному типу и пристеночным тромбообразованием одного или обоих желудочков определяется как эндокардит Леффлера (ЭЛ) [11–13].

По сравнению с ранней стадией, когда клинические признаки ЭЛ могут отсутствовать, при дальнейшем прогрессировании заболевания развивается рестриктивная кардиомиопатия, проявляющаяся аритмиями и сердечной недостаточностью, определяя неблагоприятный прогноз.

Согласно рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) и Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом, современные программы лекарственной терапии ПТКЛн основаны на использовании препаратов антрациклинового ряда в комбинации с винкалкалоидами, алкилирующими агентами, ингибиторами топоизомераз и кортикостероидами (режимы СНОЕР-14(21), СНОР-14(21)) [14, 15]. Однако, несмотря на применение данных режимов лекарственной противоопухолевой терапии, частота достижения полной ремиссии и 5-летняя общая выживаемость остаются низкими и составляют, по разным данным, 50–60 и 30–40 % соответственно [2, 16, 17]. Использование высокоинтенсивных режимов химиотерапии не показало значимых преимуществ по сравнению с режимами на основе антрациклинов [18].

Наличие у больного ПТКЛн сопутствующей кардиальной патологии предполагает вероятность возникновения осложнений при проведении терапии, включающей антрациклины (доксорубин) и алкилирующие агенты (циклофосфан), или полностью исключает возможность применения этих лекарственных препаратов.

Представляем клиническое наблюдение пациентки, у которой в процессе обследования по поводу ПТКЛн был диагностирован ЭЛ.

Мультидисциплинарный подход к ведению и наблюдению пациентки способствовал выполнению всей запланированной программы противоопухолевой лекарственной терапии (СНОР-21). Благодаря оптимальному выбору тактики лечения отмечено уменьшение проявлений ЭЛ согласно мониторингу инструментального обследования.

Клинический случай

Пациентка В., 44 лет, в июне 2021 г. на фоне стрессовой ситуации отметила появление кожного зуда,

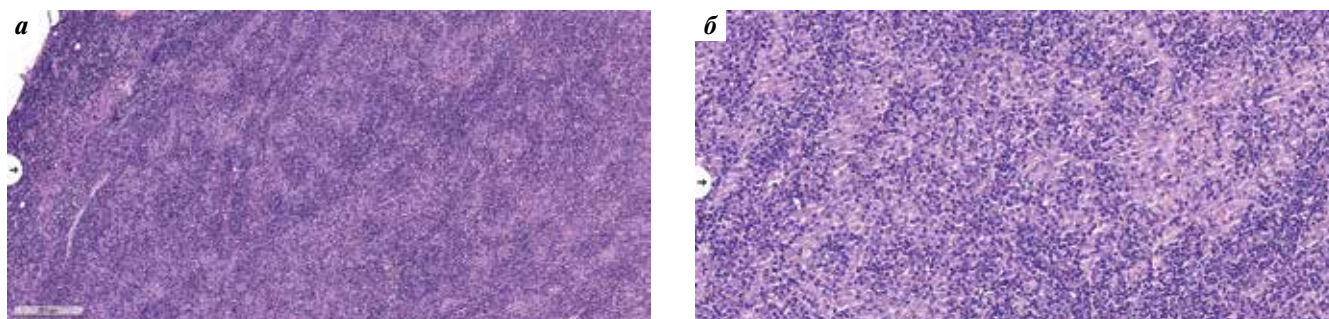


Рис. 1. Гистологическое исследование лимфатического узла (окраска гематоксилином и эозином): а – лимфатический узел с нарушенным строением за счет полиморфноклеточного инфильтрата из многочисленных эпителиоидных гистиоцитов, среди которых обнаруживаются лимфоидные клетки малого и среднего размеров ($\times 100$); б – лимфоциты с округлыми и полигональными ядрами, плазмоциты и отдельные эозинофильные гранулоциты с примесью крупных клеток с округлыми ядрами, наличием от одного до нескольких ядрышек, и единичных крупных клеток с многолопастными ядрами ($\times 200$)

Fig. 1. Histological examination of the lymph node (hematoxylin and eosin staining): а – a lymph node with a disturbed structure due to a polymorphocellular infiltrate of numerous epithelioid histiocytes, among which lymphoid cells of small and medium size are found ($\times 100$); б – lymphocytes with rounded and polygonal nuclei, plasma cells and some eosinophilic granulocytes with an admixture of large cells with rounded nuclei, the presence of one to several nucleoli, and single large cells with multilobed nuclei ($\times 200$)

высыпаний на коже верхних и нижних конечностей. Стали беспокоить слабость, снижение массы тела, затем присоединилась одышка при физической нагрузке. Направлена к онкологу по месту постоянного проживания, проведено обследование.

В клиническом анализе крови: уровни гемоглобина 147 г/л, эритроцитов $4,9 \times 10^{12}$ /л, тромбоцитов 270×10^9 /л, лейкоцитов $6,43 \times 10^9$ /л, эозинофилов $0,98 \times 10^9$ /л (15 %), лимфоцитов $1,26 \times 10^9$ /л (19 %), моноцитов 1×10^9 /л (16 %).

При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение всех групп периферических, а также внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, размерами от 15 до 45 мм; увеличение селезенки (150 \times 70 мм).

По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ) (стандартизированный уровень накопления (standardized uptake value, SUV) пула крови 1,27; SUV печени 1,65) визуализируются измененные лимфатические узлы в шейно-надключичных областях с обеих сторон размером до 22 мм (SUV 6,49); внутригрудные – до 14 мм (SUV 4,98); аксиллярные, пекторальные, интрамаммарные – до 55 \times 25 мм (SUV 8,23); внутрибрюшные – до 25 мм (SUV 4,53); подвздошные – до 26 мм (SUV 5,55); паховые лимфатические узлы с обеих сторон увеличены до 45 \times 29 мм (SUV 8,23). Селезенка увеличена в размере (133 \times 134 \times 61 мм), структура однородная, очагов не выявлено.

В октябре 2021 г. пациентке была выполнена биопсия лимфатического узла в правой надключичной области. На основании проведенных гистологического (рис. 1) и иммуногистохимического (рис. 2) исследований диагностирована ПТКЛн, NOS, с выраженным эпителиоидным компонентом (по типу лимфомы Леннерта).

Результаты исследования клональных реаранжировок генов Т-клеточных рецепторов в лимфатическом узле подтвердили Т-клеточную клональность – выявлена моноклональность по генам γ -цепи Т-клеточного рецептора.

В декабре 2021 г. больная обратилась на консультацию к гематологу в Клинический госпиталь «Лапино». При осмотре обращает на себя внимание наличие множественных округлых пятен и узелков красного и синюшно-красного цвета, размерами от 5 до 10–15 мм, а также эритем, локализующихся в области верхних (предплечья) и нижних (голеней) конечностей. Кожа в этих областях со следами расчесов (рис. 3).

В обеих надключичных областях пальпируются множественные увеличенные лимфатические узлы размером от 10 до 15 мм, в обеих подмышечных областях – до 20–30 мм, в паховых с обеих сторон – до 20 мм. Лимфатические узлы мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и с окружающей тканью. Селезенка увеличена, ее край пальпируется на 2 см из-под левой реберной дуги.

По результатам цитологического и гистологического исследований костного мозга убедительных данных о специфическом поражении не получено.

В целях исключения клонального характера эозинофилии, хронического миелопролиферативного заболевания, сопровождаемого гиперэозинофилией, костный мозг пациентки был направлен на молекулярно-цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Делеция/перестройки генов FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (FIP1L1/CHIC2/PDGFRB (4q12) break/deletion), перестройки гена PDGFRB (PDGFRB (5q32) break), делеция/перестройка гена PDGFRA BA (4q12), перестройка гена FGFR1 (8p11) не обнаружены.

С учетом верифицированного диагноза ПТКЛн и предполагаемой терапии с включением антибиотиков антрациклинового ряда пациентке были выполнены электрокардиограмма (ЭКГ) и эхокардиография (ЭхоКГ).

Результат ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 80 ударов в минуту, без отклонений.

Результат ЭхоКГ: фракция выброса 69 %; диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) по 1-му типу; признаки легочной гипертензии отсутствуют;

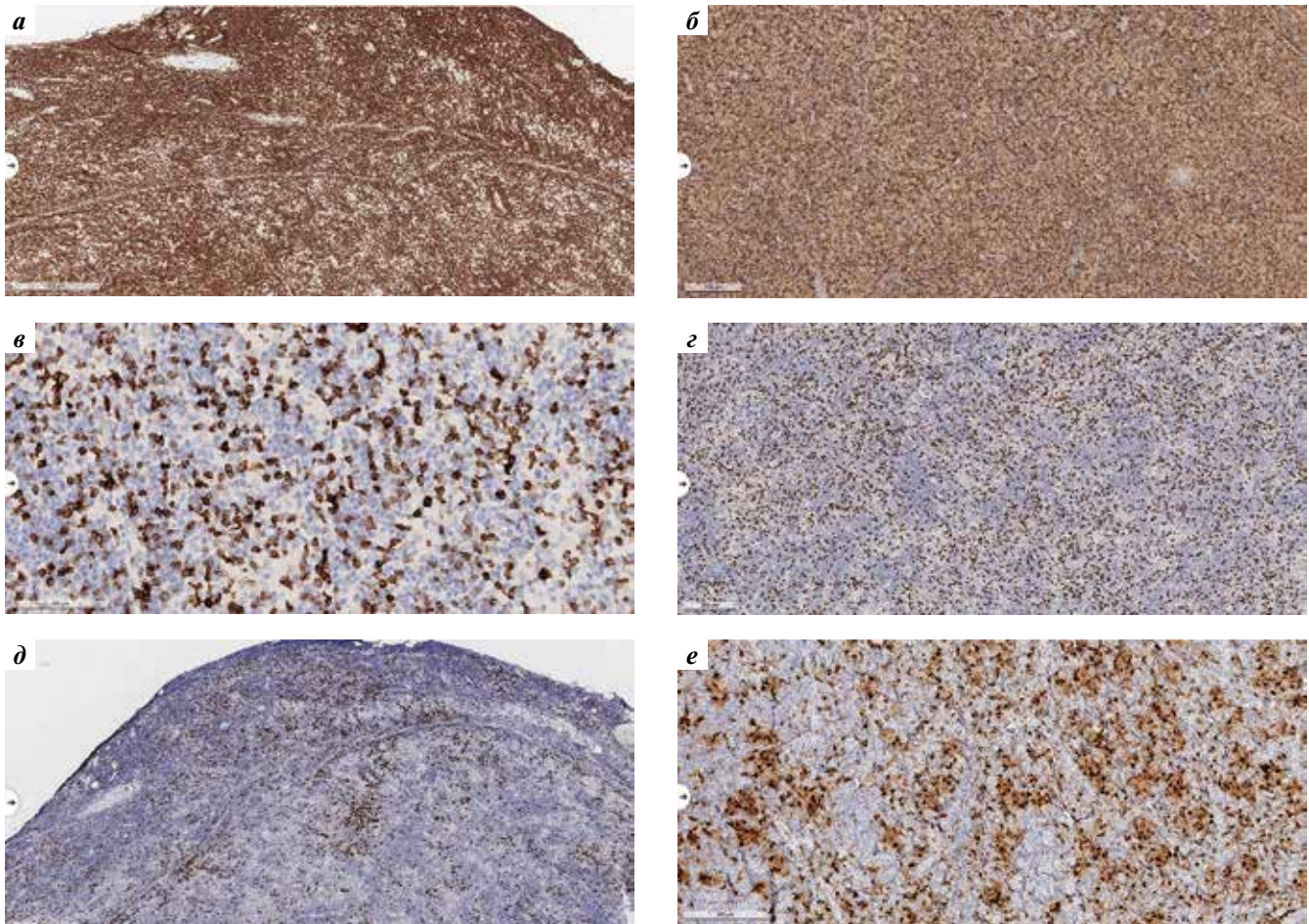


Рис. 2. Иммуногистохимическое исследование лимфатического узла ($\times 10$): а – CD3-диффузное выраженное мембранное окрашивание; б – CD4-диффузное выраженное мембранное окрашивание; в – CD7-отрицательная реакция в опухолевых клетках; г – CD8-отрицательная реакция в опухолевых клетках, кроме реактивных цитотоксических Т-лимфоцитов; д – CD20-отрицательная реакция в опухолевых клетках, кроме разрозненных В-лимфоцитов; е – CD68 выявляет многочисленные эпителиоидные гистиоциты

Fig. 2. Immunohistochemical examination of the lymph node ($\times 10$): а – CD3 diffuse intense membrane staining; б – CD4 diffuse intense membrane staining; в – CD7 negative in tumor cells; г – CD8 negative in tumor cells other than reactive cytotoxic T lymphocytes; д – CD20 negative in tumor cells other than scattered B lymphocytes; е – CD68 reveals numerous epithelioid histiocytes

в проекции верхушки ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) определяется пристеночный тромбоз размером до 15 \times 8 мм (рис. 4).

В связи с выявленными при ЭхоКГ изменениями пациентке была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием. Диагностирован эндомикардиальный фиброз с вовлечением ПЖ и ЛЖ (рис. 5) и формированием тромбоза верхушек ПЖ и ЛЖ (рис. 6).

В целях оценки повреждения сердечной мышцы выполнено исследование венозной крови на тропонин I (2,3 нг/мл при нормальном диапазоне значений от 0 до 15,5 нг/мл) и NT-proBNP (83,9 нг/мл при нормальном диапазоне значений от 0 до 100 нг/мл).

После завершения комплексного обследования данные больной были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематологов и кардиологов.

Установлен окончательный диагноз: ПТКЛн с выраженным эпителиоидным компонентом (по типу лимфомы Леннерта), с поражением шейно-надключичных,

аксиллярных, интрамаммарных, паховых лимфатических узлов с обеих сторон, внутригрудных, внутрибрюшных, забрюшинных лимфатических узлов, селезенки, кожи, IVB стадия; гиперэозинофильный синдром; ЭЛ.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом, а также с учетом эпидемиологической обстановки (пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19) и ожидаемой индуцированной миелосупрессии при проведении терапии по программам СНОЕР-14 и СНОР-14 больной в отделении онкогематологии Клинического госпиталя «Лапино» с января 2022 г. было начато лечение в режиме СНОР-21 (циклофосфан 750 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, доксорубин 50 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день, винкристин 1,4 мг/м² внутривенно струйно в 1-й день, преднизолон 60 мг/м² внутрь в 1–5-й дни, цикл возобновляется на 21-й день).

Терапию проводили на фоне оптимальной кардиопротективной (карведилол 6,25 мг 2 раза в сутки внутрь, аналаприл 5 мг 2 раза в сутки внутрь, аторвастатин



Рис. 3. Внешний вид ног пациентки до лечения. Видны множественные округлые пятна и узелки красного и синюшно-красного цвета, эритемы
Fig. 3. Appearance of the patient's legs before treatment. Multiple rounded spots and nodules of red and bluish-red color, erythema are visible

20 мг 1 раз в сутки внутрь) и антикоагулянтной (ривароксабан 20 мг 1 раз в сутки внутрь) терапии. Осуществляли тщательный мониторинг показателей высокочувствительного тропонина I, NT-proBNP. Кроме того, после каждого цикла лечения выполняли ЭКГ и ЭхоКГ.

С января 2022 г. по июнь 2022 г. больная получила 6 циклов в режиме СНОР-21. На фоне проводимого лечения самочувствие пациентки значительно улучшилось, кожный зуд полностью регрессировал после 1-го цикла, а после 2-го — перестали беспокоить слабость и одышка. Кожные высыпания на нижних конечностях уменьшились в количестве и размерах, стали менее интенсивного цвета (рис. 7).

Межцикловые интервалы между 1-м и 2-м, а также между 5-м и 6-м циклами были увеличены не более чем на 14 дней из-за развития новой коронавирусной

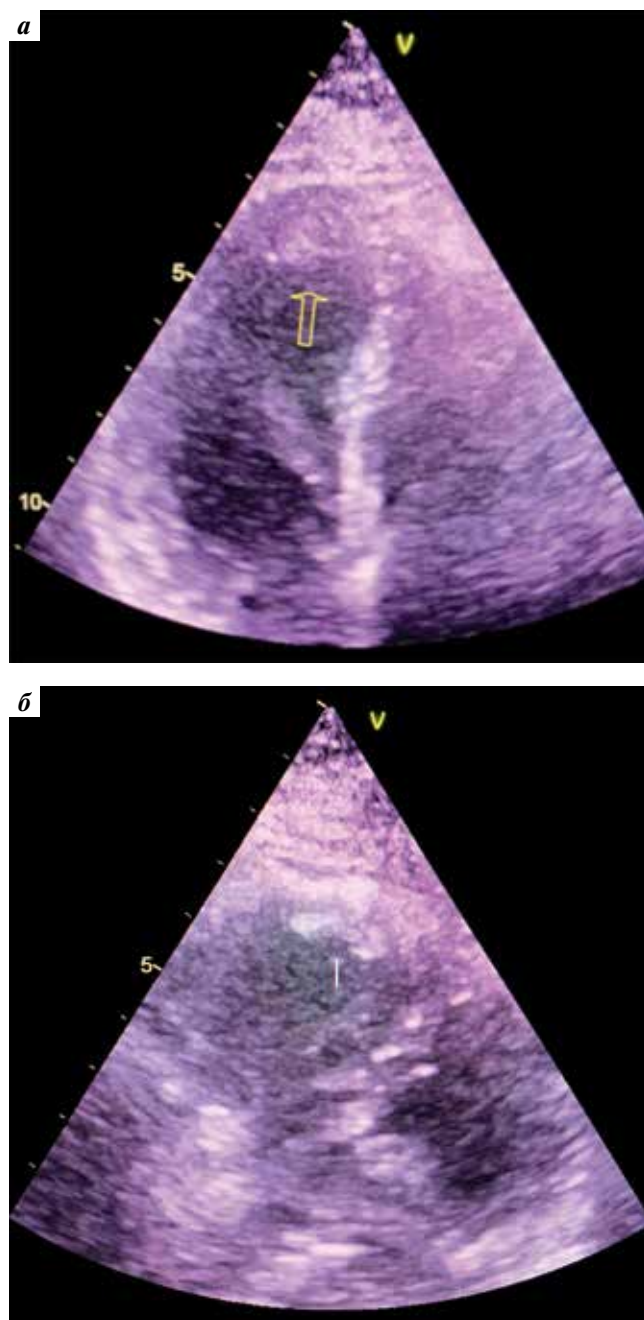


Рис. 4. Эхокардиография: а — тромбоз верхушки левого желудочка; б — тромбоз верхушки правого желудочка
Fig. 4. Echocardiography: a — thrombosis of the left ventricle apex; б — thrombosis of the right ventricle apex

инфекции, вызванной COVID-19, протекавшей во втором случае с вовлечением легочной ткани, не потребовавшей госпитализации в стационар.

По данным контрольных обследований, выполненных в целях оценки противоопухолевого эффекта, в клиническом анализе крови после 1-го цикла отмечено восстановление количества эозинофилов до нормальных значений, а при ультразвуковом исследовании после 2 циклов химиотерапии зафиксировано уменьшение в размерах всех выявленных ранее лимфатических узлов. Динамические показатели высокочувствительного тропонина I,

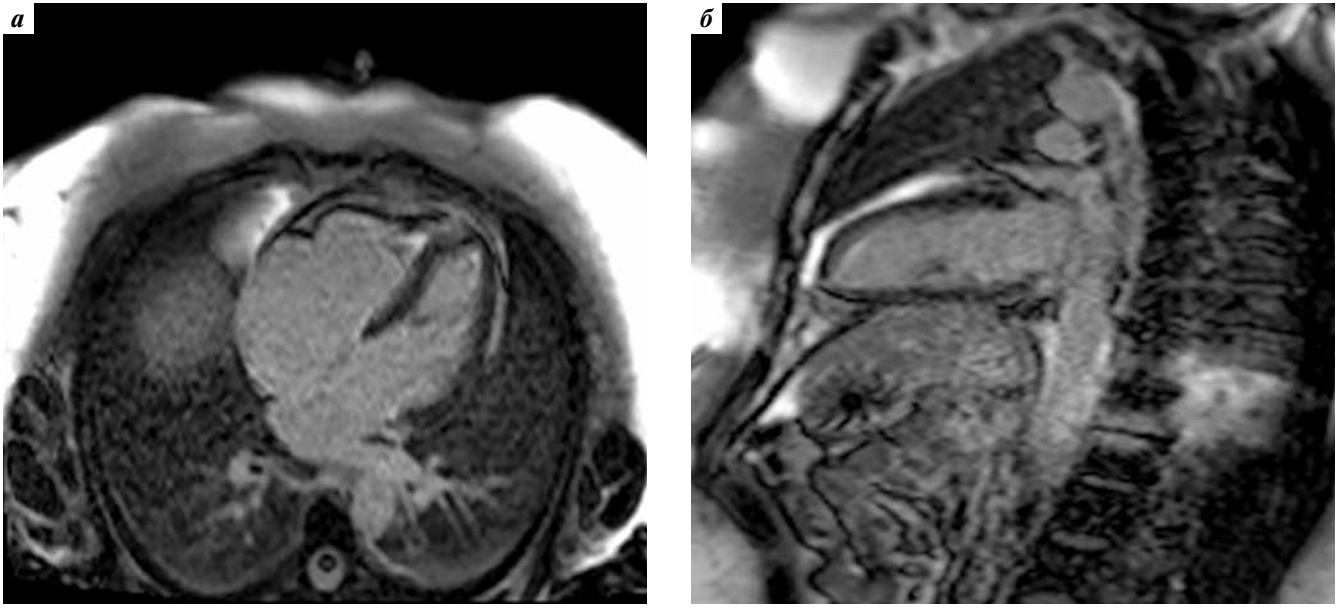


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография сердца: а – фиброз верхушки правого желудочка; б – фиброз верхушки левого желудочка
 Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the heart: a – fibrosis of the right ventricle apex; б – fibrosis of the left ventricle apex

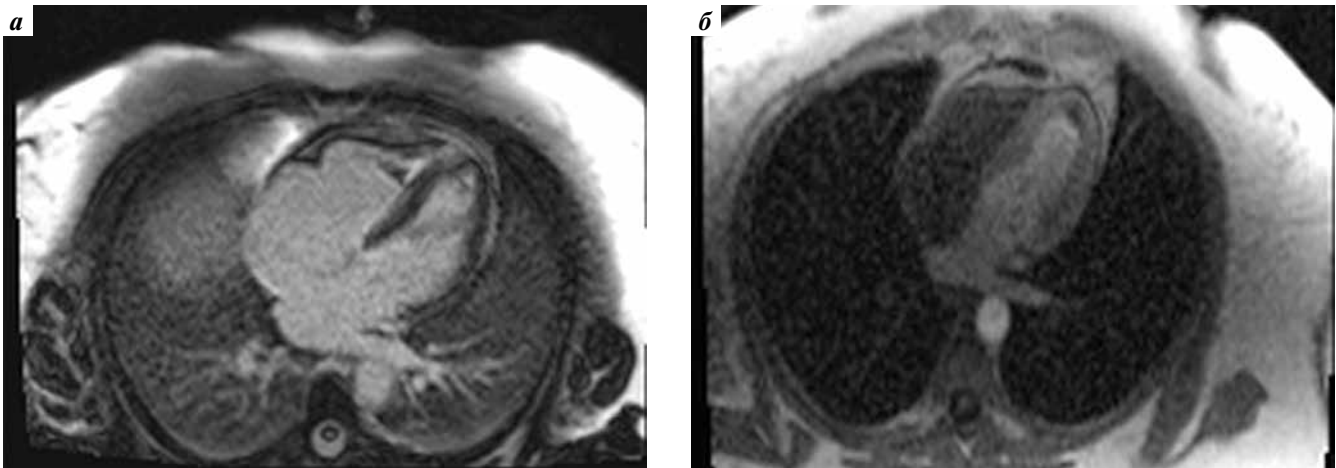


Рис. 6. Магнитно-резонансная томография сердца: а – тромбоз верхушки правого желудочка; б – тромбоз верхушки левого желудочка
 Fig. 6. Magnetic resonance imaging of the heart: a – thrombosis of the right ventricle apex; б – thrombosis of the left ventricle apex

NT-proBNP, а также результаты ЭКГ и ЭхоКГ на протяжении всего курсового лечения оставались без отрицательной динамики. Клиническая картина сердечной недостаточности не развилась.

По данным ЭхоКГ, выполненной после 6-го цикла СНОР-21, отмечена удовлетворительная сократительная функция миокарда ЛЖ (фракция выброса 60 %), отсутствие диастолической дисфункции. Убедительных данных о тромбозе ЛЖ и ПЖ не получено.

По завершении всей запланированной программы противоопухолевой терапии больной была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой отмечены разнонаправленная динамика в виде уменьшения выявленных ранее лимфатических узлов в размерах и интенсивности метаболизма в них наряду с повышением уровня накопления радиофармацевтического препарата

в отдельных лимфатических узлах, а также появление единичных уплотнений в мышцах и клетчатке боковой брюшной стенки – оценка 5 по шкале диагностики лимфом Deauville.

С учетом результатов проведенного обследования, свидетельствующих о недостаточном противоопухолевом эффекте, данные больной были обсуждены на мультидисциплинарном консилиуме с участием гематологов, кардиологов и трансплантологов.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению нодальных Т-клеточных лимфом пациентке была начата лекарственная противоопухолевая терапия 2-й линии (в режиме VeGeV, включающем бендамустин, гемцитабин, винорелбин) на фоне кардиопротективной и антикоагулянтной терапии в прежнем объеме.



Рис. 7. Внешний вид ног пациентки после окончания программы лечения (6 циклов CHOP-21). Видны множественные округлые пятна и эритемы бледно-розовой окраски, менее интенсивные по сравнению с внешним видом в дебюте заболевания

Fig. 7. Appearance of the patient's legs after completion of treatment program (6 cycles of CHOP-21). Multiple rounded spots and erythema of pale pink color are visible, less intense compared to the appearance at the onset of the disease

В настоящее время больная получает 2-й цикл в режиме *VeGeV*, после которого планируются повторная оценка эффекта лечения, выполнение МРТ сердца с последующим решением вопроса о проведении высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) в одном из федеральных центров г. Москвы.

Обсуждение

Периферическая Т-клеточная лимфома неспецифицированная представляет собой группу зрелых Т-клеточных лимфом, отличается агрессивным клиническим течением и высокой частотой экстранодальных поражений. С учетом особенностей гистологического строения и иммунофенотипа опухолевых клеток из всей группы ПТКЛн отдельно выделяют лимфому

Леннерта, характеризующуюся наличием многочисленных эпителиоидных гистиоцитов и проявляющуюся частым вовлечением кожи, мягких тканей, а также повышением количества эозинофилов в периферической крови. По разным данным, выживаемость пациентов с лимфомой Леннерта различается, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений [2].

Согласно имеющимся в настоящее время российским и международным клиническим рекомендациям основу индукционной терапии пациентов с ПТКЛн составляют антрациклинсодержащие режимы (СНОР, СНОЕР). При недостаточном противоопухолевом ответе на лечение, развитии рецидива или при рефрактерном течении заболевания проводятся программы 2-й линии, предполагающие в случае достижения ремиссии выполнение высокодозной химиотерапии с аутоТГСК [15, 19].

В ряде случаев у пациентов с ПТКЛн, протекающей с вовлечением кожи и эозинофилией, развивается ЭЛ, который является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений, ограничивая возможности противоопухолевой лекарственной терапии.

Выделяют 3 стадии развития ЭЛ: острое эндокардиальное воспаление, тромботическая стадия и фиброзная стадия. Последняя характеризуется вовлечением эндомиокарда, клапанов и сухожильных хорд, вызывая рестриктивную кардиомиопатию, проявляющуюся сердечной недостаточностью, аритмиями [20].

Наиболее частыми клиническими признаками ЭЛ в поздней стадии, как правило, являются одышка (в 60 % случаев), учащенное сердцебиение, боль в груди, кашель, утомляемость. У 38 % пациентов развивается застойная сердечная недостаточность. При этом чаще всего (в 42 % наблюдений) в процесс бывает вовлечен митральный клапан, реже – аортальный (в 4 %) [21].

В целях диагностики ЭЛ применяется ЭхоКГ, позволяющая выявить гипертрофию ЛЖ, утолщение эндомиокарда, апикальный тромбоз одного или обоих желудочков, поражение клапанов, диастолическую дисфункцию по рестриктивному типу.

Неспецифические признаки ЭЛ (такие как инверсия зубца Т, увеличение левого предсердия, гипертрофия ЛЖ, блокада ножек пучка Гиса) можно выявить на ЭКГ.

Новым диагностическим методом, используемым для оценки ЭЛ, в настоящее время является МРТ сердца с контрастированием. Исследование обладает большими чувствительностью и специфичностью при выявлении утолщения эндомиокарда и пристеночного тромба желудочков по сравнению с ЭхоКГ. МРТ сердца применяется для дифференциальной диагностики фиброза миокарда и воспаления на основе интенсивности отсроченного усиления [22].

Несмотря на то что «золотым стандартом» диагностики ЭЛ по-прежнему остается эндокардиальная биопсия, ввиду необходимости инвазивного вмешательства

этот метод используется редко. В клинической практике предпочтение отдается МРТ сердца и ЭхоКГ.

В представленном нами наблюдении диагноз ЭЛ был верифицирован на основании проведенного комплексного обследования перед началом противоопухолевой лекарственной терапии. С учетом сохранной сократительной функции ЛЖ, а также отсутствия диастолической дисфункции обоих желудочков абсолютных противопоказаний к введению препаратов, обладающих кардиотоксичностью (доксорубин, циклофосфан), не установлено. Выбор был сделан в пользу режима СНОР-21 в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, вызванной COVID-19, и предполагаемой длительной индуцированной миелосупрессией в случае использования программы СНОР-14 или СНОЕР-14.

Согласно имеющимся рекомендациям лечение ЭЛ подразумевает проведение стандартной терапии сердечной недостаточности. Как правило, при ЭЛ показаний к профилактической антикоагулянтной терапии нет, однако, если желудочковый тромб диагностирован с помощью ЭхоКГ или МРТ сердца, антикоагулянтную терапию следует проводить. Применяют варфарин, пероральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины. Если у пациента имплантирован механический протез, препаратом выбора является варфарин.

Наша пациентка получала противоопухолевую лекарственную терапию (режим СНОР-21) с включением кардиотоксичных препаратов (циклофосфан, доксорубин) на фоне оптимальной кардиопротективной и антикоагулянтной терапии под тщательным мони-

торингом показателей высокочувствительного тропнина I и NT-proBNP. После каждого последующего цикла химиотерапии выполнялись ЭКГ и ЭхоКГ.

Благодаря мультидисциплинарному подходу к диагностике и ведению пациентки, установлению диагноза ЭЛ на II стадии (отсутствие признаков рестриктивной кардиомиопатии), положительному эффекту на фоне проводимого комплексного лечения, а также управляемому профилю токсичности используемых лекарственных противоопухолевых препаратов нами предполагается благоприятный прогноз. Такая тактика позволила пациентке вести социально активный образ жизни и продолжить лечение ПТКЛн без прогрессирования сопутствующего ЭЛ.

Заключение

Прогноз пациентов с ПТКЛн, отличающейся в большинстве случаев агрессивным течением и резистентностью к проводимой лекарственной противоопухолевой терапии 1-й линии, может усугубляться наличием сопутствующей кардиальной патологии, в частности ЭЛ. Благодаря применению мультидисциплинарного подхода возможно диагностировать и своевременно начать проведение как специфической, так и кардиотропной терапии. Такая тактика позволит избежать не только развития рестриктивной кардиомиопатии, сердечной недостаточности или других органных повреждений, вызванных эозинофилией, но и обеспечит возможность проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутоТГСК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. V. 2. Lyon: IARC, 2008. 439 p.
2. Weisenburger D.D., Savage K.J., Harris N.L. et al. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a report of 340 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project. *Blood* 2011;117(12):3402–8. DOI: 10.1182/blood-2010-09-310342
3. Gallamini A., Stelitano C., Calvi R. et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study. *Blood* 2004;103(7):2474–9. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3080
4. Patsouris E., Engelhard M., Zwingers T., Lennert K. Lymphoepithelioid cell lymphoma (Lennert's lymphoma): clinical features derived from analysis of 108 cases. *Br J Haematol* 1993;84(2):346–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1993.tb03079.x
5. Genereau T. Hypereosinophilic reactions in cancer. *Rev Prat* 2000;50(6):612–5.
6. Dombret H. Chronic hypereosinophilia and hematologic malignancies. *Rev Prat* 2000;50(6):627–9.
7. 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. DOI: 10.1016/j.jiac.2007.07.004
8. 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(12):4660–6. DOI: 10.1182/blood-2003-01-0006
9. 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;1(8534):643–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)90412-0
10. 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(4):1721–30. DOI: 10.1172/JCI116382
11. Gao M., Zhang W., Zhao W. et al. Loeffler endocarditis as a rare cause of heart failure with preserved ejection fraction: a case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(11):e 0079. DOI: 10.1097/MD.00000000000010079
12. Doyen D., Buscot M., Eker A., Dellamonica J. Endomyocardial fibrosis complicating primary hypereosinophilic syndrome. *Intensive Care Med* 2018;44(12):2294–5. DOI: 10.1007/s00134-018-5300-z
13. Hayashi S., Isobe M., Okubo Y. et al. Improvement of eosinophilic heart disease after steroid therapy: successful demonstration by endomyocardial biopsied specimens. *Heart Vessels* 1999;14(2):104–8. DOI: 10.1007/BF02481750
14. D'Amore F., Gaulard P., Trümper L. et al. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl 5):v108–15. DOI: 10.1093/annonc/mdv201

15. Нодальные Т-клеточные лимфомы. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. С. 98–105.
Nodal T-cell lymphomas. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds.: I.V. Poddybnaya, V.G. Savchenko. Moscow, 2018. Pp. 98–105. (In Russ.).
16. Lee Y., Uhm J.E., Lee H.Y. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with “peripheral T-cell lymphoma, unspecified”. *Ann Hematol* 2009;88(2):111–9. DOI: 10.1007/s00277-008-0544-2
17. Kojima H., Hasegawa Y., Suzukawa K. et al. Clinicopathological features and prognostic factors of Japanese patients with “peripheral T-cell lymphoma, unspecified” diagnosed according to the WHO classification. *Leuk Res* 2004;28(12):1287–92. DOI: 10.1016/j.leukres.2004.04.016
18. Savage K.J., Chhanabhai M., Gascoyne R.D., Connors J.M. Characterization of peripheral T-cell lymphomas in a single North American institution by the WHO classification. *Ann Oncol* 2004;15(10):1467–75. DOI: 10.1093/annonc/mdh392
19. NCCN Guidelines. Version 2.2022. Peripheral T-Cell Lymphomas.
20. Скрябина Е.Н., Сафонова В.Н., Агарева Т.А. Редкий случай эндокардита Леффлера как проявление эозинофильного гранулематоза с полиангиитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017;13(4):823–8.
21. Skryabina E.N., Safonova V.N., Agareva T.A. A rare case of Loeffler endocarditis associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Scientific Medical Journal* 2017;13(4):823–8. (In Russ.).
22. Alam A., Thampi S., Saba S.G., Jermyn R. Loeffler endocarditis: a unique presentation of right-sided heart failure due to eosinophil-induced endomyocardial fibrosis. *Clin Med Insights Case Rep* 2017;10:1179547617723643. DOI: 10.1177/1179547617723643
22. Allderice C., Marcu C., Kabirdas D. Intracardiac thrombus in leukemia: role of cardiac magnetic resonance imaging in eosinophilic myocarditis. *CASE (Phila)* 2018;2(3):114–7. DOI: 10.1016/j.case.2017.12.003

Вклад авторов

Ю.Е. Рябухина: выполнение диагностических процедур, анализ и интерпретация данных, анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Л. Тимофеева, Ф.М. Аббасбейли: выполнение диагностических процедур, анализ полученных данных, наблюдение за пациенткой;

А.А. Ахобеков: диагностика, назначение лекарственной терапии, наблюдение за пациенткой, написание текста статьи, научное редактирование статьи;

П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, научное редактирование статьи, научное консультирование;

Г.Ф. Аллахвердиева: диагностика, экспертная оценка данных;

А.Г. Жуков, В.В. Федотов, Л.А. Шестакова: диагностика, экспертная оценка данных, научное консультирование.

Authors' contributions

Yu.E. Ryabukhina: performing diagnostic procedures, data analysis and interpretation, review of publications of the article topic, article writing;

O.L. Timofeeva, F.M. Abbasbeyli: performing diagnostic procedures, analysis of data obtained, patient monitoring;

A.A. Akhobekov: diagnostics, drug therapy prescription, patient monitoring, article writing, scientific article editing;

P.A. Zeinalova: research design development, scientific article editing, scientific consulting;

G.F. Allakhverdieva: diagnostics, peer review of data;

A.G. Zhukov, V.V. Fedotov, L.A. Shestakova: diagnostics, peer review of data, scientific consulting.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>

О.Л. Тимофеева / O.L. Timofeeva: <https://orcid.org/0000-0002-6229-7300>

А.А. Ахобеков / A.A. Akhobekov: <https://orcid.org/0000-0002-6395-5790>

П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Ф.М. Аббасбейли / F.M. Abbasbeyli: <https://orcid.org/0000-0002-2359-0547>

Г.Ф. Аллахвердиева / G.F. Allakhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-5910-5892>

В.В. Федотов / V.V. Fedotov: <https://orcid.org/0000-0002-9447-3292>

Л.А. Шестакова / L.A. Shestakova: <https://orcid.org/0000-0002-5298-8124>

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. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.