

Статья поступила в редакцию 11.07.2022 г.

Яковлев Я.Я., Рудковская Л.В., Лавринова О.В., Матвеева Н.В., Андриянова О.В.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского,
г. Новокузнецк, Россия

ТЯЖЕЛЫЙ ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИНДРОМ С ПОРАЖЕНИЕМ КОЖИ У ДЕТЕЙ В ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА

Уровень эозинофилов более 15-20 % или 1500 клеток определяются как гиперэозинофилия, гиперэозинофильный синдром или «большая эозинофилия». Органы и системы поражаются в этой ситуации за счет высвобождения биологически активных веществ. Детская гиперэозинофилия встречается с частотой 54,4 на 100000 человек в год. У детей недостаточно изученными остаются клиническая картина, окончательный диагноз, реакция на лечение и прогноз этой патологии. Важно определить основные заболевания, на которые можно направить лечение, а не лечить саму эозинофилию.

Цель исследования – на клинических примерах показать необходимость детального обследования детей с клинической картиной atopического дерматит и наличия в общем анализе крови «большой эозинофилии» для исключения тяжелых заболеваний.

Материалы. В исследовании приведены клинические случаи трех пациентов, наблюдавшихся в клинике Кузбасской детской клинической больницы г. Новокузнецка.

Результаты. Младенцы с atopическим дерматитом и гиперэозинофилии требуют дополнительного обследования для исключения нарушения иммунного статуса. Наличие у таких пациентов рецидивирующих бактериальных инфекций может являться маркером первичного иммунодефицита. У части пациентов нарушение иммунного статуса носит транзиторный характер, что утяжеляет течение atopического дерматита за счет инфицирования кожи, но позволяет на антимикробной, противогрибковой и замещающей терапии достичь ремиссии. Нельзя исключить негативного влияния COVID-19 у женщины в период беременности на формирование иммунной системы у будущего ребенка.

Ключевые слова: гиперэозинофилия; гиперэозинофильный синдром; atopический дерматит; иммунодефицит

Yakovlev Y.Y., Rudkovskaya L.V., Lavrinova O.V., Matveeva N.V., Andriyanova O.I.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians,
Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia

HYPEREOSINOPHILIC SYNDROME AND SKIN LESIONS IN CHILDREN IN THE PRACTICE OF THE PEDIATRICIAN

An eosinophil level of more than 15-20 % or 1500 cells is defined as hypereosinophilia, hypereosinophilic syndrome or "large eosinophilia". Organs and systems are affected in this situation due to the release of biologically active substances. Paediatric hypereosinophilia occurs at a rate of 54.4 per 100000 people per year. Clinical picture, final diagnosis, reaction to treatment and prognosis of this pathology remain insufficiently studied in children. It is important to identify the underlying diseases for which treatment can be directed, rather than treating eosinophilia itself.

The aim of the study – Using clinical examples, to show the need for a detailed examination of children with a clinical picture of atopic dermatitis and the presence of "large eosinophilia" in the general blood test to exclude serious diseases.

Materials. The study presents clinical cases of three patients observed in the clinic of the Kuzbass Children's Clinical Hospital in Novokuznetsk.

Results. Infants with atopic dermatitis and hypereosinophilia require further evaluation to rule out immune status disorders. The presence of recurrent bacterial infections in these patients may be a marker of primary immunodeficiency. In a part of patients, the immune status disorder has a transient character, which aggravates the course of atopic dermatitis at the expense of skin infection, but allows to achieve remission on antimicrobial, antifungal and substitute therapy. We can not exclude the negative effect of COVID-19 in a woman during pregnancy on the formation of the immune system of the unborn child.

Key words: hypereosinophilia; hypereosinophilic syndrome; atopic dermatitis; immunodeficiency

Впервые предложил термин «эозинофилия» и верификации клетки с гранулами крови эозином, опубликовал методику определения эозинофилов в 1879 году Paul Ehrlich. Он окрасил для которого был открыт за 5 лет до этого Heinrich Caro [1].

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2022-3-69-77



UVFNUU

Яковлев Я.Я., Рудковская Л.В., Лавринова О.В., Матвеева Н.В., Андриянова О.В. Тяжелый гиперэозинофильный синдром с поражением кожи у детей в практике педиатра //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №3(90). С. 69-77.



Абсолютное число эозинофилов в периферической крови в норме составляет 3-5 на 100 лейкоцитов. Этот показатель выше у детей младшего возраста [2, 3]. Время полужизни этих клеток – от 6 до 18 часов. В кровяном русле эозинофилы циркулируют только 10 часов, после чего мигрируют в ткани, где могут находиться до 10-14 дней [2, 4].

Эозинофилия – повышение уровня эозинофилов в периферической крови более 5-6 % или 50-250 клеток в 1 мкл крови. Критическим патологическим уровнем является значение более 450 эозинофилов в 1 мкл [2-5]. Общепринятой является разделение эозинофилии по тяжести на основании абсолютного уровня клеток в крови. Легкая эозинофилия считается при уровне 500-1500 эозинофилов в 1 мкл крови, умеренная – 1500-5000 клеток в 1 мкл крови и выраженная (тяжелая) – более 5000 клеток в 1 мкл крови [2-8]. Легкая или преходящая эозинофилия наблюдается относительно часто у детей, но она обычно клинически незначима [8].

Уровень эозинофилов более 15-20 % или 1500 клеток в двух последовательных анализах, сделанных с интервалом не менее 4 недель, определяются как гиперэозинофилия (ГЭ), гиперэозинофильный синдром или «большая эозинофилия» [2, 3, 5, 7-10]. Гиперэозинофильный синдром был впервые описан в 1968 году William R. Hardy и Robert E. Anderson [11]. В тот период авторы указывали, что «...причина гиперэозинофильных синдромов не известна; градации в клиническом выражении могут быть связаны с вариациями реактивности хозяина или различными этиологическими агентами» [12]. Поражение органов и систем при ГЭ за счет высвобождения биологически активных веществ является основным повреждающим фактором, что требует клинической оценки степени повреждения [7, 10].

Детская ГЭ встречается с частотой 54,4 на 100000 человек в год, причем дети до года и в возрасте от 6 до 11 лет составляют большинство пациентов [8]. Клинические проявления и этиология ГЭ у взрослых хорошо описаны. При этом недостаточно изученными остаются клиническая картина, окончательный диагноз, реакция на лечение и прогноз ГЭ у детей [8]. Оценка и лечение педиатрических пациентов с ГЭ являются сложной задачей, поскольку этиологию часто трудно определить [8]. Дифференциальный диагноз широк, а обследование в итоге может быть обширным и дорогостоящим. Поэтому важно определить основные заболевания, на которые можно направить лечение, а не лечить саму эозинофилию [8].

Причины эозинофилии разнообразны и могут быть обобщены акронимом «АПЛВ» (англ. APLV), означающим Аллергические расстройства, Паразитарные инфекции, Лейкемия/Лимфомы (и солидные опухоли) и Васкулит-Иммунодефицитные состояния [7]. Наиболее частыми причинами являются аллергические расстройства, ассоциирующиеся с легкой эозинофилией, и паразитарные инфекции [7].

Детская ГЭ может быть связана с разнообразной этиологией, которую можно разделить на первичную и вторичную на основании основных механизмов, вызывающих увеличение количества эозинофилов [13].

Первичная ГЭ возникает в результате основного стволового, миелоидного или эозинофильного новообразования, в котором эозинофилы являются одной из нескольких пролиферирующих клеточных линий. Они считаются злокачественными [3]. Первичные причины ГЭ составляют 8 % у детей и 11 % у взрослых [3]. Вторичные ГЭ возникают при наличии определенной основной причины, при которой эозинофилы считаются неклональными клетками [3].

Атопические заболевания являются распространенной причиной легкой или умеренной эозинофилии в педиатрической популяции, и меньшинство таких пациентов могут соответствовать критериям тяжелой ГЭ [13]. При этом существует ряд иммунодефицитных синдромов, проявляющихся клиникой атопического дерматита, повышенным уровнем IgE и ГЭ периферической крови [13]. Следовательно, у любого педиатрического пациента с ГЭ и атопией необходимо собрать тщательный инфекционный анамнез и обследовать его иммунный статус [13].

Определение основных причины и механизма, вызывающего эозинофилию у ребенка является важным первым шагом в лечении детской ГЭ. Эффективность терапии зависит от того, на что направлено воздействие – на сами эозинофилы или на основное заболевание, способствующее выработке эозинофилов [13]. Учитывая широкую дифференциацию детской ГЭ, необходим систематический диагностический подход [13].

С целью демонстрации возможных клинических проявлений ГЭ со стороны кожи и диагностического подхода приводим три клинических случая наблюдения детей с этой проблемой. Пациенты поступали в клинику Кузбасской детской клинической больницы (КДКБ) им. Ю.Е. Малаховского. При поступлении у законных представителей были получены информированные согласия на обследование и лечение детей.

Ребенок А.

Девочка А., от второй беременности, вторых срочных естественных родов, по Апгар 9/9 баллов. Беременность протекала на фоне токсикоза, АИТ. У матери отмечался положительный анализ крови ИФА на гепатит С. При этом неоднократные анализы ПЦР были отрицательные. При рождении длина 49 см, масса 2970 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ и гепатит В. Наследственность не отягощена. Первый ребенок здоров. Наличие инфекции SARS-CoV-2 исключено у матери и ребенка, так как данный случай был до начала пандемии.

Впервые высыпания появились у ребенка на коже в возрасте 3-4 недель после попытки введения в рацион адаптированной смеси. В дальнейшем мать кормила ребенка только грудным молоком. В воз-

расте 1 месяца амбулаторно в общем анализе крови (ОАК) уровень лейкоцитов $11,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 21 % или 2436 клеток в 1 мкл. В возрасте 1,5 месяцев усиление высыпаний. В возрасте 2 месяцев ребенок получал антибиотикотерапию в ЛОР отделении по поводу двустороннего гнойного отита. В посеве отделяемого из ушей получен *Staphylococcus aureus*. В ЛОР отделении в ОАК лейкоциты $28,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 12 % или 3396 клеток в 1 мкл. При выписке в ОАК лейкоцитов $27,0 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 27 % или 7290 клеток в 1 мкл.

После окончания курса лечения ребенок был переведен в стационар КДКБ им. Ю.Е. Малаховского в связи с изменениями в ОАК. При поступлении в клинику субфебрилитет, ринорея, подкашливания, мелко-папулезная сыпь на коже щек, грудной клетке, из-за чего ребенок госпитализирован в инфекционное отделение. Длина 59 см (+0,12 z), масса 5600 г (+0,03 z), масса по длине -0,03 z, ИМТ 16,1 (-0,05 z), физическое развитие среднее, гармоничное.

В ОАК лейкоциты $31,9 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 23 % или 7343 клеток в 1 мкл. Уровень ПКТ менее 0,5 нг/дл (норма менее 0,5 нг/дл), СРБ 3,7 мг/л (норма менее 10 мг/л). За время наблюдения в инфекционном отделении состояние стабильное, девочка не лихорадила. Ребенок осматривался гематологом, инфекционистом. После исключения текущей острой инфекции ребенок на третьи сутки переведен в педиатрическое отделение с рабочим диагнозом ГЭ неуточненная. В круг дифференциальной диагностики включены атопический дерматит (изменения на коже, кожная реакция после введения в рацион молочной смеси), гистиоцитоз, ихтиоз и первичный иммунодефицит (наличие гнойного очага, ГЭ). При переводе в ОАК лейкоцитов $19,7 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 27 % или 5305 клеток в 1 мкл. Отмечались повышение уровня СОЭ до 38 мм/час и гипохромная анемия до 99 г/л. При осмотре кожа сухая по всей поверхности, шелушение. Складки сухие. Со стороны внутренних органов без особенностей. В лечении девочка получала на кожу средства ухода.

В динамике с 7-8 дня госпитализации, без какой-либо провокации, отмечалось значительное ухудшение – на коже лица появились и выросли гиперемия, мокнутие. На туловище и конечностях множество участков пиодермии. В местах уколов (заборы крови из пальца, инъекции) и на конечностях пустулезные элементы. У ребенка появились эпизоды повышения температуры до 38-38,5°C. Кашель усилился, появились хрипы в задних отделах грудной клетки. По рентгенограмме вентиляционные нарушения, лимфаденопатия правого корня. Состояние было расценено как респираторная инфекция – в терапии назначены азитромицин и цефтриаксон в стандартных дозировках.

К 12-14 суткам наблюдения состояние стабилизировалось, кожная симптоматика уменьшилась. При этом сохранялись периодические подъемы температуры выше 38,5°C, ребенок был негативен к

осмотру, беспокоился. В динамике нарастание интоксикации, лихорадки, прогресс инфекционного процесса на коже. В крови уровень СРБ вырос до 95 мг/л, ПКТ >10 нг/дл. В посеве крови получен рост «Грам+» кокков. Состояние было расценено, как септическое. Проведена смена АБТ на цефазолин и цефоперазона сульбактам. На 15 сутки госпитализации у ребенка клиническая картина нарушения гемодинамики, гипотония, нарастание ДН. По тяжести состояние девочка переведена в реанимационное отделение с диагнозом сепсис, где начата терапия по алгоритму. По данным МСКТ, на 16 день наблюдения признаки двусторонних инфильтративных изменений. Костномозговая пункция – данных за метастазы и опухолевый процесс нет, нарушение созревания клеток, дисгранулопоэз, увеличено содержание эозинофилов. Ростки кроветворения без изменений. По данным люмбальной пункции ликвор без патологических изменений.

Девочка находилась в реанимации в течение 5 дней. Проводилась АБТ цефазолин и цефоперазона сульбактам, заместительная, инфузионная терапия, зондовое питание. Переливалась эритроцитарная масса. Проведена биопсия участка кожи – в дерме множественные мелкие инфильтраты из лимфо-лейкоцитов с примесью единичных эозинофилов. Ребенок переведен в педиатрическое отделение на 20 день госпитализации после стабилизации состояния. При переводе состояние ребенка было тяжелым по заболеванию.

При обследовании исключены сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С. Прик-прик тест с белком коровьего молока отрицательный. До начала терапии в посевах крови рост *Staphylococcus epidermidis* и с кожи *Staphylococcus aureus*. В анализе мокроты на 19 день госпитализации обнаружены пневмоцисты. В связи с этим, в терапии добавлен ко-тримоксазол 13 мг/кг/сутки по триметоприму, который ребенок получал далее до выписки. Также начата терапия флуконазолом 5 мг/кг. С этого же времени отмена АБТ. В дальнейшем в контрольном анализе мокроты на терапии пневмоцисты не обнаружены.

В двух анализах крови определялись значительное снижение уровня В-лимфоцитов и IgG, значительное повышение IgE более 1000 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 68 % (норм 61-100 %), ФЧ 30 – 4,88, ФЧ 90 – 4,0, ИЗФ 1,22 (норма более 1,0), повышение НСТ-теста спонтанного до 68 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72 % (норма 42-70 %).

С учетом полученных иммунологических анализов и клинической картины ребенку выставлен клинический диагноз: Врожденный иммунодефицит. Введен внутривенный иммуноглобулин (Привиджен) из расчета 1 г/кг за 2 дня. На данной терапии отмечались нормализация состояния, уменьшение клинических проявлений, снижение гуморальной активности и отрицательные маркеры бактериальной инфекции. Кожная симптоматика полностью регрессировала (кожа чистая), дыхательные нарушения полностью купированы.

Ребенок направлен на госпитализацию в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по согласованию с врачебной подкомиссией. В г. Москве был верифицирован диагноз первичного иммунодефицита (ПИДС): тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (Т-В-НК+). Ребенку проведена трансплантация костного мозга.

Ребенок Б.

Девочка Б., от 6 беременности, третьих срочных родов кесаревым сечением, по Апгар 8/9 баллов. При рождении длина 49 см, масса 3200 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ. Вакцинация от гепатита В не проведена — отсутствие препарата. Наследственность отягощена по линии матери — atopические заболевания в семье. У первого ребенка выставлен диагноз бронхиальная астма. Мать перенесла в период беременности SARS-CoV-2.

Дебют заболевания в 3 недели, когда ребенок находился на грудном вскармливании. На коже щек, грудной клетки мелкоочечная сыпь, сухость. В лечении рекомендованы средства ухода, антигистаминные. В возрасте 4 недель, по записи в амбулаторной карте, врачом рекомендовано прекращение грудного вскармливания и переход на безлактозную смесь. В динамике улучшения кожной симптоматики нет. В возрасте 2 месяца амбулаторно в ОАК уровень лейкоцитов $14,3 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 23 % или 3289 клеток в 1 мкл.

Девочка поступила в возрасте 2 месяцев в отделение дерматологии, где выставлен диагноз atopического дерматита. В лечении получала антигистаминные препараты, местно проводилась обработка ксероформом и геоксизоновой мазью. Использовались средства ухода. Ребенок переведен на высокогидролизную смесь. При выписке рекомендовано длительное использование на кожу топических глюкокортикостероидов (ТГКС). В этот период в ОАК уровень лейкоцитов $19 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 28 % или 5320 клеток в 1 мкл.

Следующее поступление девочки в возрасте 3 месяца в стационар КДКБ по экстренным показаниям в тяжелом состоянии за счет кожного зуда и болезненности кожи при касании. В течение месяца нахождения дома ребенок в питании получал только высокогидролизную смесь. На кожу ежедневно наносились ТГКС. При поступлении кожные покровы бледно розовые с участками гиперемии, отека, тотальным поражением в виде сухости, папул, эскориаций, очагов лихенификации. Максимально выраженная симптоматика в области предплечий, стоп, голеней, локтей, коленных суставов. На волосистой части головы крупнопластинчатое шелушение, корочки желтого цвета. Кроме этого, трещины, мокнутие на сгибательной поверхности предплечий, латеральной части голеней, медиальной части коленных суставов, кистях. Выраженный зуд кожи. При касании — болезненность. Лицо atopика: гиперемия, шелушение, продольная суборбитальная складка, аллергические высыпания полиморфные, проявления инфицирования. Со стороны внутрен-

них органов без патологии. В течение всего нахождения дома у ребенка отмечался разжиженный стул.

На момент поступления длина 61 см (+0,24 z), масса 6600 г (+0,73 z), масса по длине +0,80 z, ИМТ 17,7 (+0,81 z), физическое развитие среднее, гармоничное. При обследовании в крови выявлялось снижение уровня гама-глобулина до 3,9 г/л (табл. 1). Уровень ПКТ и СРБ в пределах нормальных значений в нескольких анализах. В ОАК крови уровень лейкоцитов был от $14,3 \times 10^9/\text{л}$ до $28,9 \times 10^9/\text{л}$ при эозинофилии 17-36 % или от 2660 до 10400 клеток в 1 мкл. В посевах с кожи рост *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (высокая чувствительность к ко-тримоксазолу), *Klebsiella pneumoniae*. Остальные клинические обследования не выявили патологических отклонений.

В иммунологическом анализе крови повышение всех показателей при сниженном IgG и увеличенном IgE более 1000 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 100 % (норм 61-100 %), ФЧ 30 — 15,36, ФЧ 90 — 19,44, ИЗФ 0,79 (норма более 1,0), НСТ-теста спонтанный 68 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72 % (норма 42-70 %). Уровень IgE специфический был высоким к арахису, белку яйца, коровьему. Сделан анализ TREC и KREC — дефекты Т- и В-клеточного звеньев иммунной системы исключены.

В связи с длительным применением ТГКС и проявлением их побочных эффектов данная группа препаратов в терапии у ребенка не использовалась. По тяжести состояния ребенку сразу при поступлении назначено системное лечение преднизолоном 1 мг/кг для снятия остроты процесса. В питании девочка получала аминокислотную смесь. На кожу использовались метиленовый синий на участки мокнутия и средства ухода.

В течение недели на терапии преднизолоном и аминокислотной смесью со стороны кожи не отмечена положительная динамика. Сохранялась полиморфная сыпь с участками мокнутия и гиперемии. Выраженный зуд. По результатам посева с кожи и доминирующей клиники инфекционного процесса кожи назначены ко-тримоксазол 10 мг/кг по триметоприму и флуконазол 5 мг/кг. В течение 1-2 недель ребенок был переведен в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для исключения ПИДС.

По результатам обследования ПИДС не подтвердился и был выставлен диагноз: Atopический дерматит. Однако, несмотря на диагноз, ребенку была продолжена антимикробная и противогрибковая терапия и введен внутривенный иммуноглобулин (Привиджен) из расчета 1 г/кг, после чего кожная симптоматика полностью регрессировала (кожа была чистой). В дальнейшем ребенок наблюдался по месту жительства. Катамнестически кожная симптоматика меньшей интенсивности рецидивировала примерно через 1-1,5 месяца.

Ребенок В.

Девочка В., от первой беременности, первых срочных родов кесаревым сечением, по Апгар

9/9 баллов. При рождении длина 52 см, масса 4600 г. В роддоме вакцинирована БЦЖ, гепатита В. Наследственность неотягощена. Мать перенесла в период беременности SARS-CoV-2.

Дебют заболевания в 3 недели. В клинике кожная симптоматика. Осмотрена гастроэнтерологом, который выставил диагноз: Непереносимость белка коровьего молока, по поводу чего введена высокогидролизная смесь. С 2,5 месяцев ребенок переведен с высокогидролизной смеси на аминокислотную, поскольку кожная симптоматика ухудшалась. С 3 месяцев – полностью вскармливание искусственное.

Участковым педиатром назначена терапия ТГКС, эмолентами. В течение четырех недель на питании аминокислотной смесью и местной терапии кожный синдром сохранялся. В посевах с кожи рост *Staphylococcus aureus* с высокой чувствительностью к ко-тримоксазолу. Клинически полиморфная сыпь по всему телу с преобладанием гиперемии, экссудации, мокнутия, выраженный зуд. Ситуация расценена как инфекция кожи с элементами аллергической реакции. Начата терапия ко-тримоксазолом 10 мг/сут по триметоприму в течение 3 недель, далее по 7 мг/кг/сут неделю. Дополнительно в терапии оставлены аминокислотная смесь, средства ухода и ТГКС. На лечении отмечалось значительное улучшение – гиперемия и мокнутие регрессировали, высыпания на коже локализовались на конечностях, щеках и туловище. Морфологически – шелушение, папулы, сухость. Зуд в динамике стал меньше.

В 2 месяца в ОАК уровень лейкоцитов $17,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 5 % или 860 клеток в 1 мкл. В возрасте 3,5 месяцев в ОАК уровень лейкоцитов $20,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия 32,1 % или 6580 клеток в 1 мкл.

Для обследования девочка поступила в КДКБ. Состояние тяжелое за счет кожной симптоматики и зуда. Кожные покровы с участками гиперемии, отека, тотальным поражением в виде сухости, папул с экскориациями на конечностях и туловище. На голове желтоватые корочки. Зуд кожи умеренный.

При поступлении длина 69 см (+ 2,6 z), масса 7300 г (+ 0,7 z), масса по длине -0,96 z, ИМТ

15,3 (-0,99 z). Физическое развитие значительно выше среднего, дисгармоничное за счет большой длины.

За время нахождения в стационаре кожная симптоматика без ухудшения. Продолжена терапия ко-тримоксазолом 10 мг/кг/сутки по триметоприму. Выписка направлена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с рабочим диагнозом Транзиторный иммунодефицит?

При обследовании в отделении в ОАК уровень лейкоцитов составил от $14,4 \times 10^9/\text{л}$ до $27,6 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилия от 10 % до 32 %, в абсолютных значениях от 1441 до 8480 эозинофилов в 1 мкл. В биохимии крови уровни ПКТ и СРБ в пределах нормы. Уровень гамма-фракции белка снижен до 1,34 г/л. Остальные данные обследования не выявили патологических отклонений.

В двух иммунологических анализах крови повышение всех показателей при сниженных IgG, IgG, IgM и небольшом увеличенном IgE до 102 Ед/л (табл. 1). Фагоцитарный индекс был на уровне 96-100 % (норма 61-100 %), ФЧ 30 – 11,4–14,36, ФЧ 90 – 8,1–9,46, ИЗФ 1,41–1,57 (норма более 1,0), НСТ-теста спонтанный 68-76 % (норма 10-14 %) и стимулированного до 72-92 % (норма 42-70 %). Уровень IgE специфический к белку коровьего молока отрицательный. Сделан анализ TREC и KREC – дефекты T- и В-клеточного звеньев иммунной системы исключены.

Ребенок консультирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Терапия оставлена в прежнем объеме. После выписки в терапии продолжена аминокислотная смесь, ко-тримоксазол 5 мг/кг по триметоприму по схеме 3 раза в неделю длительно. На кожную симптоматику ТГКС, эмоленты, топические ингибиторы кальциневрина, метиленовый синий на участки мокнутия. Рабочим оставлен диагноз атопического дерматита, но необходимо наблюдение в динамике.

На лечении отмечалось значительное улучшение. Через 4 недели ребенок переведен на высокогидролизную смесь. Еще через 3 недели в питании частично гидролизованная смесь. Начато введение прикорма. Кожная симптоматика значительно регрессиро-

Таблица 1
Показатели иммунологического обследования пациентов
Table 1
Indicators of immunological examination of patients

Показатель	Норма, абс.	Девочка А.		Девочка Б.		Девочка В.	
		05.10.17	06.10.17	16.03.22	05.05.22	01.06.22	
T-limphocytes (CD3+)	700-2100	1193	1021	4942	9138	7692	
T-helpers (CD3+ CD4+)	300-1400	879	662	4155	7416	6753	
T-cytotoxic (CD3+ CD8+)	200-900	282	349	896	1431	1214	
NK-cells (CD3- CD16+56+)	90-600	654	2271	177	1364	1019	
B-lymphocytes (CD3-CD19+)	100-500	10	25	4004	3642	3117	
IgA, г/л	0,7-4,0	0,8	0,6	0,3	0,4	0,3	
IgM, г/л	0,4-2,3	13,6	8,6	0,7	0,33	0,31	
IgG, г/л	7,0-16,0	3,3	2,2	1,5	0,9	0,8	
IgE общий, г/л	0-15	1261	1000	1534	81	102	

вала — высыпания имеют классическую для данного возраста локализацию при атопическом дерматите. В настоящее время сыпь участками в области лица, на разгибательных поверхностях конечностей. Морфологически — папулы, сухость, шелушение. Терапия продолжена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные нами клинические наблюдения (табл. 2) показывают сложность дифференциальной диагностики ГЭ с поражением кожи.

Наблюдаемые нами пациенты — девочки. Родились доношенными. На момент обследования все имели удовлетворительное физическое и психомоторное развитие. В анализах крови отмечалась доказанная тяжелая ГЭ, которая была выявлена в первые месяцы жизни. При этом по амбулаторным картам «необычные» показатели в ОАК не насторожили врачей, наблюдающих пациентов.

Начало клинических проявлений у девочек было примерно в три недели и совпало с введением в рацион адаптированной смеси, что послужило поводом выставить диагноз аллергии к белку коровьего молока. Но в дальнейшем IgE опосредованная аллергия к белку коровьего молока была доказана только у девочки Б., имеющей отягощенную наследственность и получавшая при поступлении в течение месяца высокогидролизную смесь. Девочка В. на момент поступления в течение одного месяца находилась на аминокислотной смеси, на которой никакого улучшения со стороны кожи не было. Это является признаком отсутствия аллергии к белку коровьего молока, поскольку аминокислотная смесь в этой ситуации фактически являлась диагностическим методом.

Кожная симптоматика на момент обследования у всех пациентов была практически идентична —

тотальное поражение кожных покровов, полиморфизм высыпаний (папулы, шелушение, сухость, корочки, трещины), наличие инфицированных участков кожи и SCORAD > 60 баллов (рис. 1, 2 и 3). Зуд отмечался от умеренного до выраженного. До поступления в нашу клинику пациенты велись как больные с тяжелым атопическим дерматитом.

Течение заболевания у девочки А. отличалось от двух остальных тем, что, помимо тяжелой ГЭ и кожной симптоматики, с 2 месяцев у ребенка были эпизоды гнойных инфекций (двусторонний гнойный отит, пиодермия), закончившиеся развитием септического состояния с положительными маркерами бактериальной инфекции. В то же время, девочки Б. и В. при столь же большом поражении кожи и тяжелой ГЭ не развивали системного бактериального процесса и все маркеры воспаления были отрицательными. Такая клиника у девочки А. указывало на наличие иммунодефицитного состояния, которое в дальнейшем было подтверждено.

Особенностью курации девочки Б. является исключение из терапии «золотого стандарта» ведения атопического дерматита ТГКС, так как она получала эту группу средств постоянно в течение 1 месяца без перерыва. Однако, после назначения преднизолона системно для снятия остроты не было получено какого-либо значимого эффекта в течение недели — заболевание протекало независимо от терапии. Это позволило предположить, что ведущим в патогенезе является не аллергическое воспаление, а бактериальный процесс. В дальнейшем на терапии ко-тримоксазолом, флуконазолом и внутривенным иммуноглобулином удалось добиться полной ремиссии заболевания. Повторное обострение кожной симптоматики у ребенка началось через 1,5-2 месяца. Несмотря на то, что в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева диагноз ПИДС не был подтвержден, течение заболевания у этого ребенка не укладывается в

Таблица 2
Сравнительная характеристика пациентов
Table 2
Comparative characteristics of patients

Показатель	Пациент А	Пациент Б	Пациент В
Эозинофилия, норма менее 450 клеток	12-41 % 7000-11000 клеток	21-33 % 3809-8612 клеток	32 % 6580-8480 клеток
Роды	Ребенок 2 в семье Первый ребенок здоров	Ребенок 3 в семье Старший ребенок – БА	Ребенок 1 в семье
Наследственность	Не отягощена	Отягощена по атопии	Не отягощена
Пол	Девочка	Девочка	Девочка
Дебют заболевания	3 недели	3 недели	3 недели
SCORAD при поступлении	Более 60 баллов	Более 60 баллов	Более 60 баллов
Питание на момент поступления	Исключительно грудное вскармливание	Высокогидролизная смесь 1 месяц (запрещено врачом кормление грудью)	Аминокислотная смесь 1 месяц (перевод на ИВ – нехватка молока)
Эффективное лечение	ВВИГ, АБТ, трансплантация костного мозга	Противомикробные и противогрибковые препараты, АБТ, ВВИГ	Противомикробные и противогрибковые препараты
Диагноз исходный	Атопический дерматит, тяжелая форма	Атопический дерматит, тяжелая форма	Атопический дерматит, тяжелая форма
Диагноз заключительный	ПИДС	Транзиторный ИДС? Атопический дерматит	Транзиторный ИДС? Атопический дерматит

Рисунок 1
Поражение кожи туловища
Figure 1
Damage to the skin of the body



Рисунок 2
Поражение верхних конечностей
Figure 2
Upper limb injury



Рисунок 3
Поражение нижних конечностей
Figure 3
Lower extremity injury



Рисунок 4
Период обострения – воспаление с инфицированием
Figure 4
The period of exacerbation – inflammation with infection



классический атопический дерматит – абсолютное отсутствие эффекта при назначении топических и системных глюкокортикоидов, но выход в полную ремиссию на фоне антимикробной, противогрибковой и заместительной терапии.

Девочка В. изначально наблюдалась амбулаторно, где был получен первичный иммунологический скрининг с выявленным изменением уровня иммуноглобулинов. Также была исключена IgE и не-IgE опосредованная непереносимость белка коровьего молока – полное отсутствие улучшения со стороны кожи на фоне питания аминокислотной смесью и низкий уровень специфического IgE к белку коро-

вьего молока. Нетипичное течение атопического дерматита и тяжелая ГЭ стали поводом направления ребенка для обследования в стационар КДКБ. При обследовании также был предположен иммунодефицитный синдром, но полученные результаты анализа крови TREC-KREC не подтвердили дефекты T- и B-клеточного звеньев иммунной системы. Ребенок консультирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где рекомендовано продолжить антимикробную терапию ко-тримоксазолом, на терапии которым ранее получено улучшение. После стабилизации кожного процесса девочка взята на стандартные схемы ведения атопического дерматита. В

связи с однозначным исключением непереносимости белка коровьего молока, в дальнейшем ребенок переведен по ступенчатой схеме с аминокислотной смеси сначала на высокогидролизную смесь, а потом на гипоаллергенную. Начато введение прикорма. В данном случае также ведущим терапевтическим средством оказался противомикробный препарат. При всей тяжести поражения кожи у ребенка не развилось септического состояния. Рабочим диагнозом оставлен атопический дерматит.

Необходимо обратить внимание, что у девочек Б. и В. матери в период беременности перенесли COVID-19. По нашему мнению, не исключено, что данное заболевание могло негативно повлиять у детей на формирование иммунной системы и вызвать необычно высокий для атопии уровень эозинофилии. Это положение требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, младенцы с атопическим дерматитом при необычно высокой для атопии эозинофи-

лией, отсутствием ответа на общепринятую терапию требуют дополнительного обследования для исключения нарушения иммунного статуса. Наличие у таких пациентов рецидивирующих бактериальных инфекций и, тем более, септических осложнений может являться маркером первичного иммунодефицита. У части пациентов нарушение иммунного статуса носит транзиторный характер, что утяжеляет течение атопического дерматита за счет инфицирования кожи, но позволяет достичь ремиссии на антимикробной, противогрибковой и замещающей терапии. Нельзя исключить негативного влияния COVID-19 у женщины в период беременности на формирование иммунной системы у будущего ребенка.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy*. 2015; 45(3): 575-582. doi: 10.1111/cea.1248
2. Drinov GI, Ushakova DV, Ivanyushina DK, Slastushenskaya IE. Diagnostics of the cause of eosinophilia syndrome in the practice of allergologist. *Kremlin Medicine Journal*. 2015; 2: 140-145. Russian (Дринов Г.И., Ушакова Д.В., Иванюшина О.К., Сластушенская И.Е. Диагностика причин синдрома эозинофилии в практике врача-аллерголога //Кремлевская Медицина. Клинический Вестник. 2015. № 2. С. 140-145.)
3. Rosenberg CE, Fulkerson PC, Williams KW. Diagnosis and Management of Pediatric Hypereosinophilic Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022; 10(5): 1131-1138.
4. Goryachkina LA, Terekhova EP. Idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Effective Pharmacotherapy*. 2012; 6: 56-62. Russian (Горячкина Л.А., Терехова Е.П. Идиопатический гиперэозинофильный синдром //Эффективная Фармакотерапия. 2012. № 6. С. 56-62.)
5. Ovcharenko S, Chichkova N, Morozova N, Shchedrina I, Kapustina V, Yashunskaya N. Differential diagnosis of pulmonary eosinophilia. *Vrach*. 2005; 10: 3-7. Russian (Овчаренко С., Чичкова Н., Морозова Н., Щедрина И., Капустина В., Яшунская Н. Дифференциальная диагностика легочных эозинофилий //Врач. 2005. № 10. С. 3-7.)
6. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2022; 97(1): 129-148. doi: 10.1002/ajh.26352
7. Costagliola G, Marco SD, Comberiat P, D'Elios S, Petashvili N, Di Cicco ME, Peroni D. Practical Approach to Children Presenting with Eosinophilia and Hypereosinophilia. *Current Pediatric Reviews*. 2020; 16(2): 81-88.
8. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, Fulkerson PC. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(8): 2750-2758.e2.
9. Helbig G, Klion AD. Hypereosinophilic syndromes – An enigmatic group of disorders with an intriguing clinical spectrum and challenging treatment. *Blood Reviews*. 2021; 49: 100809.
10. Mikhailov NB, Pankratova OS, Vavilov NV, Zubarevskii LS, Salogub GN, Baikov VV, et al. Hypereosinophilic syndrome: pathogenesis and present-day therapeutic methods. *Pediatric hematology/oncology and immunopathology*. 2003; 2(1): 12-17. Russian (Михайлова Н.Б., Панкратова О.С., Вавилов Н.В., Зубаровская Л.С., Салогуб Г.Н., Байков В.В., и др. Гиперэозинофильный синдром: патогенез и современные методы лечения //Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003. Т. 2, № 1. С. 12-17.)
11. Pallesen KAU, Herlin T, Holm M, Høst C, Christiansen M, Ramsing M, et al. Idiopathic hypereosinophilic syndrome: A rare diagnosis in children. *Clinical Case Reports*. 2020; 8(10): 2013-2016.
12. Hardy WR, Anderson RE. The hypereosinophilic syndromes. *Annals of Internal Medicine*. 1968; 68(6): 1220-1229.
13. Schwartz JT, Fulkerson PC. An Approach to the Evaluation of Persistent Hypereosinophilia in Pediatric Patients. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9: 1944.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич,

654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 73-46-91 E-mail: novoped@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ЯКОВЛЕВ Яков Яковлевич, канд. мед. наук, доцент, и.о. зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

РУДКОВСКАЯ Любовь Валерьевна, врач-педиатр, отделение пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

ЛАВРИНОВА Ольга Викторовна, зав. отделением пульмонологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

МАТВЕЕВА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим отделением, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия.

АНДРИЯНОВА Ольга Ивановна, канд. мед. наук, ассистент, кафедры педиатрии и неонатологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; зав. отделением реанимации и анестезиологии, ГБУЗ КДКБ им. проф. Ю.Е. Малаховского, г. Новокузнецк, Россия. ORCID: 0000-0003-0864-7071

INFORMATION ABOUT AUTHORS

YAKOVLEV Yakov Yakovlevich, candidate of medical sciences, docent, acting head of the department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: novoped@mail.ru ORCID: 0000-0002-9860-0201

RUDKOVSKAYA Lyubov Valerievna, pediatrician, department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

LAVRINOVA Olga Viktorovna, head of the department of pulmonology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

MATVEEVA Natalya Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric department, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.

ANDRIYANOVA Olga Ivanovna, candidate of medical sciences, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians; head of the department of resuscitation and anesthesiology, Kuzbass Children's Clinical Hospital named after Yu.E. Malakhovsky, Novokuznetsk, Russia.
ORCID: 0000-0003-0864-7071