

УДК 616.15.-053.2(07)

О.М. ОХОТНИКОВА, д мед. н., професор; О.В. ПОНОЧЕВНА, О.Г. КВАЧЕНЮК

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Випадок ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому у дитини: труднощі диференціальної діагностики

Резюме

У статті висвітлено патогенез еозинофільного синдрому, відмінності первинної та вторинної еозинофілії, основні причини, в тому числі генетичні мутації, що асоціюються з гіпереозинофілією. Класичним клінічним проявом гіпереозинофільного синдрому є ідіопатичний гіпереозинофільний синдром (ГЕС). На прикладі ГЕС у дитини розглянуто основні синдроми і ускладнення, зумовлені еозинофілією, питання диференціальної діагностики та основні напрями лікування. У висновку наголошується, що ГЕС є мультидисциплінарною проблемою і може зацікавити лікарів багатьох спеціальностей.

Ключові слова: гіпереозинофільний синдром, діти, діагностика, біологічна терапія

Еозинофілія – це збільшення відносної та абсолютної кількості еозинофілів в периферичній крові ≥ 500 /мкл [21, 18]. Тяжкість еозинофілії оцінюється залежно від абсолютної кількості еозинофілів, що циркулюють в кров'яному руслі:

- легка еозинофілія – 400–1500/мкл;
- середньої тяжкості – 1500–5000/мкл;
- тяжка – більше 5000/мкл [3].

У осіб без еозинофілії процентний вміст еозинофілів становить менше 5%, але наявність еозинофілії не може бути визначена лише на основі показника еозинофілів у відсотках, адже цей відсоток є відносним числом, що змінюється залежно від загального числа лейкоцитів і відносного процентного вмісту інших лейкоцитів (наприклад, нейтрофілів, лімфоцитів).

Гіпереозинофілія крові не завжди корелює з тканинною еозинофілією і може проявлятися тільки еозинофілією в периферичній крові або поєднанням еозинофілії в крові та еозинофільною тканинною інфільтрацією, або тільки еозинофільною тканинною інфільтрацією.

Механізми розвитку еозинофілії різні. Найбільш важливі із них:

- високий рівень в крові інтерлейкіну-5;
- антитілозалежний хемотаксис еозинофілів, зумовлений гіперпродукцією IgE та IgG (спостерігається переважно при паразитарних інвазіях);
- імунний механізм з гіперпродукцією IgE (розвивається при алергічній реакції негайного типу);
- гіперпродукція хемотаксичного еозинофільного фактора (при деяких пухлинах);
- пухлинна проліферація, патоморфологічним субстратом якої є еозинофіли (при еозинофільній лейкемії та мієлопроліферативних захворюваннях).

З усіх перерахованих механізмів загальний для всіх клінічних форм – перший (високий рівень в крові інтерлейкіну-5), що є фактором росту і диференціювання В-лімфоцитів і еозинофілів,

а також стимулює синтез IgA. Виробляється Т-лімфоцитами-хелперами 2-го типу.

Гіпереозинофілія має багатосторонній вплив на макроорганізм. Еозинофіли – це джерело низки цитокінів, деякі з них беруть участь у підтримці гомеостазу, інші виконують прозапальну функцію. Еозинофіли секретують трансформуючий фактор росту, їх кількість різко зростає по краях рани, що дає підстави стверджувати, що вони беруть участь у процесі загоєння ран. В даний час існує точка зору про те, що еозинофіли також беруть участь у розвитку реакцій, зумовлених Т-лімфоцитами. Вони сповільнюють прогресування солідних пухлин шляхом цитотоксичної дії на клітини пухлини. Еозинофіли в ряді випадків можуть бути тригером тяжких пошкоджень тканин.

Гіпереозинофільний синдром визначається як помірна або тяжка еозинофілія (тобто ≥ 1500 клітин в мкл) з ознаками ураження органів внаслідок первинних (гематологічних) або вторинних (реактивних) причин [9, 20, 22]. Конституціональні і вроджені сімейні еозинофілії спостерігаються іноді у практично здорових дітей.

Ідіопатичний гіпереозинофільний синдром (ГЕС) – рідкісний стан невідомої етіології, вперше описаний у 1968 році Hardy та Anderson [7]. У 1975 році Chusid та співавтори виділили три характерні для цього синдрому ознаки:

- 1) персистуюча еозинофілія периферичної крові більше 1500 клітин/мкл (або більше 37% від загальної кількості всіх лейкоцитів), що зберігається не менше 6 місяців;
- 2) відсутність відомих причин еозинофілії, незважаючи на комплексне обстеження;
- 3) зміни органів або їх функцій, пов'язані з еозинофілією [5].

Частіше ГЕС зустрічається у осіб старше 30 років, але у дітей цей синдром також має місце. Хлопчики хворіють у 4 рази частіше за дівчат. У дітей ГЕС може асоціюватися з трисомією 8-ї або 21-ї хромосоми [12].

Клінічні прояви різноманітні, захворювання може мати як безсимптомний перебіг, так і з ураженням кількох органів, в тому числі шкіри (кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритематозні папули або вузлики, виразки слизової оболонки), серця (фібропластичний ендокардит, ураження клапанів, пристінковий тромбоз, кардіоміопатія, підвищений рівень тропоніну), нервової системи (сенсомоторна полінейропатія, мононеврит, ізольований васкуліт центральної нервової системи (ЦНС), неврит зорового нерва, гострий поперечний мієліт), легень (легеневі інфільтрати, плевральний випіт), шлунково-кишкової системи (гепатоспленомегалія, гастроентерит, склерозуючий холангіт), кровотворної системи (цитопенія, фіброз кісткового мозку) і нирок (тромботична мікроангіопатія) [10, 11, 15, 24].

Диференціальна діагностика ідіопатичного еозинофільного синдрому проводиться із вторинною та клональною еозинофілією.

Вторинна (реактивна) еозинофілія – це цитокин-опосередкований реактивний феномен, зумовлений гіперпродукцією інтерлейкіну-5 (IL-5). У всьому світі паразитарні захворювання є найбільш поширеною причиною розвитку вторинної еозинофілії, тоді як у розвинених країнах в основі її розвитку провідну роль відіграють алергічні захворювання [19].

До інших причин вторинної еозинофілії належать: легенева еозинофілія (синдром Лефлера, синдром Чарджа–Строса, алергічний бронхолегеневий аспергілез, еозинофільні пневмонії); дифузні захворювання сполучної тканини (склеродермія, вузликовий поліартеріт); шкірні захворювання (герпетиформний дерматит, токсикодермія, ангіоневротичний набряк, пемфігус); гастроінтестинальні порушення (еозинофільний гастроентерит, виразковий коліт, хвороба Крона); гематологічні захворювання (лімфогранулематоз, стан після спленектомії, анемія Фанконі, тромбоцитопенія з відсутністю променевої кістки (TAR-синдром), синдром Костмана, сімейний гемофагоцитарний синдром); імунопатологічні порушення (синдроми Омен, Джебба); ендокринопатії (хвороба Аддісона, дефіцит фактору росту тощо); медикаментозна еозинофілія; сімейна еозинофілія; змішана група патологічних станів (саркоїдоз, тимома, метастатична хвороба, цироз печінки, хронічна ниркова хвороба, синдром Гудпасчера).

Клональна еозинофілія. Ряд гематологічних пухлин можуть супроводжуватися еозинофілією, при якій еозинофілі є частиною неопластичного клону; таким чином, еозинофілія є первинною у даних випадках. Клональну еозинофілію слід запідозрити у пацієнтів з неуточною ізольованою еозинофілією, яка може асоціюватися з гострою лейкемією, хронічним мієломоноцитарним лейкозом з еозинофілією або атипичним хронічним мієлолейкозом з еозинофілією. Для виключення клональної еозинофілії використовуються імунотипування, цитогенетичне та молекулярно-генетичне дослідження кісткового мозку.

Непластичні розлади слід розглядати у таких хворих з точки зору порушення регуляції рецепторів генів JAK2V⁶¹⁷ (янус-кінази), KIT^{P816V} (тирозинкінази) або перегрупування PDGFRA (рецептор тромбоцитарного фактора росту, альфа-поліпептид), PDGFRB (рецептор тромбоцитарного фактора росту, бета-поліпептид) або FGFR1 (рецептор фактора росту фібробластів-1), PCM1-JAK2 і рідше – BCR-JAK2, ETV6-JAK2, ETV6-ABL1 або ETV6-FLT3. Цікаво, що порушення регуляції рецепторів гену янус-кінази також асоціюється з гіперкоа-

гуляційним синдромом, що супроводжує ідіопатичний гіпереозинофільний синдром [1, 2, 13, 23].

Іноді гострий мієлоїдний лейкоз, пов'язаний з транслокацією t(8;21)(q22;q22.1) або інверсією inv(16)(p13.1q22), супроводжується вираженою периферичною еозинофілією крові.

Діагностика

У всіх випадках еозинофілії лабораторна діагностика має включати розгорнутий аналіз крові з визначенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та мазок крові, біохімічний аналіз крові, у тому числі печінкові та ниркові проби, визначення рівня лактатдегідрогенази, С-реактивного білка, вітаміну B₁₂.

При підозрі на алергічну етіологію еозинофілії визначають рівень сироваткового загального імуноглобуліну E (IgE), проводять алерген-специфічні IgE-тести, шкірні прік-тести.

Для діагностики неалергічних дерматологічних захворювань (наприклад, при системному мастоцитозі) проводиться біопсія шкіри.

У разі підозри на інфекційну причину для виключення паразитарних інвазій використовується мікроскопія калу на наявність яєць, цист та фрагментів паразитів, визначення серологічних маркерів гельмінтозів. У кожному окремому випадку розглядається необхідність тестування на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) або лімфотропний вірус людини 1-го типу (HTLV-1) у пацієнтів з імовірними опортуністичними інфекціями, серологічна діагностика вірусного гепатиту В (HBV), вірусного гепатиту С (HCV), цитомегаловірусу (ЦМВ) і парвовірусу В19.

Для діагностики уражень шлунково-кишкового тракту проводять ендоскопію, біопсію слизової оболонки кишки, радіологічне дослідження органів черевної порожнини, визначення рівня сироваткової амілази, антитіл до тканинної трансглютамінази (серологічна діагностика целиації). У деяких пацієнтів проводиться біопсія печінки.

Для виключення дифузних захворювань сполучної тканини рекомендується виявлення антинуклеарних антитіл, антитіл до двоспінральної ДНК, антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (АНЦА), антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду.

Для діагностики ураження дихальних шляхів проводять рентгенографію або комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини, бронхоскопію з дослідженням матеріалу бронхоальвеолярного лаважу, ендобронхіальну ультрасонографію, функціональні легеневі тести.

З метою виключення ураження серця використовують ехокардіографію з візуалізацією клапанів, електрокардіографію (ЕКГ), визначення концентрації кардіального тропоніну Т у сироватці крові.

При підозрі на еозинофілію з неозінофільними клональними порушеннями (солідна пухлина, лімфомпроліферативне захворювання або лімфоцитарний варіант ГЕС) проводять КТ або магнітно-резонансну томографію (МРТ) та біопсію уражених тканин, визначення рівня Т-лімфоцитів у периферичній крові, імунотипування і дослідження перегрупування гена рецептора Т-клітин.

За наявності ознак ураження нервової системи проводиться неврологічне обстеження, що включає електроенцефалографію, дослідження очного дна, нервової провідності, радіологічне дослідження головного мозку.

Лікування

Лікувальна тактика при ідіопатичному гіпереозинофільному синдромі полягає у призначенні глюкокортикостероїдів (преднізолон, метипреднізолон) у середніх дозах. Глюкокортикоїди ефективні для зменшення кількості еозинofilів. Вони пригнічують транскрипцію генів, що кодують запальні медіатори, включаючи інтерлейкіни-3, -4, -5 і гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор, а також різні види хемокинів, цитокінозалежне «виживання» еозинofilів, стимулюючи елімінацію клітин шляхом апоптозу, оминаючи некроз і викид біологічно активних речовин у тканини [3, 21]. У більшості пацієнтів, яким призначено системні або локальні глюкокортикоїди (ГКС), настає швидке зменшення кількості еозинofilів, проте іноді спостерігається резистентність, що супроводжується підвищенням рівня еозинofilів, незважаючи на застосування високих доз даних препаратів. Механізм резистентності до глюкокортикоїдів на даний час незрозумілий. При низькій терапевтичній ефективності ГКС, ризиках виражених побічних ефектів або поліорганному ураженні рекомендовано застосування імаїнібу, імуномодулюючих препаратів (інтерферон-альфа, який пригнічує дегрануляцію і ефекторну функцію еозинofilів, оскільки блокує транскрипцію великої кількості еозинofilноактивних цитокінів – IL-5, GM-CSF), міелосупресивна терапія (гідроксісечовина, циклоспорин А, азатиоприн) або застосування моноклональних антитіл, таких як інгібітори інтерлейкіну-5 (меполізумаб), блокатори рецепторів ІЛ-5 (реслізумаб, бенралізумаб), проте використання біологічної терапії має бути дуже виваженим [4, 8, 16, 17, 18]. За відсутності органного ураження специфічна терапія не показана, рекомендується спостереження хворого.

Ідіопатичний гіпереозинофільний синдром у дитячій практиці – це дуже рідкісний стан, який вимагає від лікаря підвищеної уваги, залучення суміжних спеціалістів і прийняття іноді складних рішень.

Клінічний випадок

Пацієнтка Д., 5 років, поступила в педіатричне відділення з підозрою на ідіопатичний гіпереозинофільний синдром. При поступленні відмічалися скарги на вологий кашель, частіше після сну, невисоку субфебрильну температуру тіла в другій половині дня, збільшення в об'ємі живота, млявість, зміни в гемограмі: до 50% еозинofilів при помірному лейкоцитозі.

Анамнез життя. Дитина народилася від II вагітності, що мала нормальний перебіг, II термінових пологів з масою тіла 3200 г, довжиною 50 см. Грудне вигодовування – до 1 місяця. В пологовому будинку проведено щеплення БЦЖ. Надалі – щеплення за календарем. Проба Манту з 2 ТО, що виконана за місяць до поступлення, – негативна. На 1-му році життя росла та розвивалася відповідно віку. У 3-річному віці – ацетонемічний синдром при порушенні дієти. З 4-річного віку хворіє на гострий бронхіт 1 раз на рік. У 3 роки перенесла вітряну віспу.

Анамнез захворювання. Дитина захворіла один рік тому, коли з'явилися скарги на задишку, кашель. Оглянута педіатром, яким був встановлений діагноз: обструктивний бронхіт. Лікувалась амбулаторно. В загальному аналізі крові: лейкоцити – $18 \times 10^9/\text{л}$, еозинofilі – 40%, ШОЕ – 18 мм/год. При обстеженні виявлені позитивні антитіла до токсокарів – 1,67. Отримувала лікування: альбендазол 400 мг 1 раз

на добу протягом 12 днів. При контрольному обстеженні в гемограмі зберігалися лейкоцитоз – $16,3 \times 10^9/\text{л}$, еозинofilія – 53%, прискорення ШОЕ – 32 мм/год. Псевдотуберкульоз та ієрсиніоз методом РПГА не виявлені. Дитина консультована інфекціоністом: даних за паразитарну інфекцію немає.

Через 2 місяці дитина обстежена у гематологічному відділенні обласної лікарні. Проведена кістково-мозкова пункція, у мієлограмі: бласти – 0,6%, еозинofilі – 38,4%, препарати гіперцелюлярні за рахунок високого вмісту еозинofilів, переважно зрілих, без ознак атипії. Підвищений вміст моноцитів та базофилів. У мієлоїдних паростках відзначається збільшення індексу дозрівання нейтрофилів до 1,18 (при нормі 0,6–0,8) за рахунок зниженого вмісту зрілих форм. Мегакаріоцитарний паросток помірно звужений. Диспоез не виражений, гемофагоцитоз не виявлений. При проведенні молекулярно-цитогенетичного дослідження кісткового мозку: визначення клональних транслокацій (BCR/ABL t(9;22)(q34;q11), СВFB/МУН11, inv(16)(p13;q22)) було неможливим через високий вміст еозинofilів. Моносомія 7, делеція 7q не виявлені.

В аналізах крові лейкоцити були в межах $20,0\text{--}28,0 \times 10^9/\text{л}$, еозинofilі – в межах 66–63%, підвищення рівня АЛАТ до 2,6 мкмоль/мл.

При проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини та нирок виявлено ознаки структурних змін печінки, помірного збільшення селезінки.

Дитина була виписана з відділення під нагляд дільничного педіатра з рекомендацією контролю загального аналізу крові через 2 тижні.

Через 3 місяці від початку захворювання мати з дитиною звернулася до районної лікарні зі скаргами на біль у животі, субфебрильну температуру тіла, звідки дитина була направлена на госпіталізацію в обласну лікарню. В загальному аналізі крові: лейкоцити – $12,0 \times 10^9/\text{л}$, еозинofilі – 66%, ШОЕ – 60 мм/год. У біохімічному аналізі крові виявлено підвищення рівня АЛАТ – 2,93 мкмоль/мл, лужної фосфатази – 1542 Од/л, підвищення показників тимолової проби – 20,0 од., антистрептолізин-О (АСЛО) – 800 МОд/мл, С-реактивного білка (++++), прокальцитоніну (17,5 нг/мл).

В імунограмі виявлено підвищення вмісту загального ІgЕ – 120,8 МОд/мл, загального ІgG – 38,62 г/л, загального ІgА – 5,77 г/л. Підвищення рівнів циркулюючих імунних комплексів: ЦІК середні – 114 од.опт. густини, ЦІК дрібні – 172 од.опт. густини, диспротеїнемія: бета-глобуліни – 37%, гамма-глобуліни – 17,6%, демонструється позитивний ANCA-профіль: антитіла ІgG до мієлопероксидази – 1,1, антитіла ІgG до протеїнази-3 – 2,7, що характеризує наявність ендотеліальної дисфункції.

Шляхом імуноферментного аналізу виключена паразитарна (*Toxocara canis*, *Trichinella spiralis*, *Opistorchis felinus*, *Echinococcus granulosus*) та вірусна (*Cytomegalovirus*, *Herpes viridae*, *Toxoplasma gondii*) інфекції. При дослідженні крові на маркери вірусних гепатитів результат негативний. Антитіла до ВІЛ не виявлені.

За даними рентгенографії органів грудної клітки: в ділянці нижнього легеневого поля справа знижена пневматизація за рахунок інфільтрації легеневої тканини, легеневої малюнок збагачений у прикореневій зоні з обох боків. Корені розширені, ущільнені. Серце – розміри та форма в межах вікової норми. Висновок: Правостороння нижньодольова вогнищева пневмонія.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: збільшення розмірів печінки, селезінки, підшлункової залози. Структурні зміни печінки.

УЗД судин черевної порожнини: ехо-ознаки проявів портальної гіпертензії.

МСКТ органів грудної клітки: ознаки лімфаденопатії. Легені без новоутворень. Серце в нормі.

МСКТ органів черевної порожнини та малого тазу: гепатоспленомегалія, на всій протяжності простежується розширення позапечінкових жовчних проток, холедоха. М'якотканинне новоутворення ложа жовчного міхура, що накопичує контрастну речовину. Лімфаденопатія черевної порожнини, заочеревинного простору, тазу. Асцит міхурово-маткової та Дугласової кишень черевної порожнини.

Рентгенографія органів грудної клітки в динаміці (через 1 місяць): Легеневі поля без видимих патологічних вогнищово-інфільтративних змін, легеневий малюнок посилений в ділянці коренів. Синуси вільні. Серце – розміри та форма в межах вікової норми.

Проведена біопсія лімфовузла заочеревинного простору: морфологічна структура лімфовузла може відповідати ідіопатичному гіпереозинофільному синдрому.

Отримувала лікування: преднізолон 2 мг/кг на добу, симптоматична терапія, піперацилін, амікацин, левоцетиризину дигідрохлорид, інгаляції з іпратропію бромідом та фенотеролом, сальбутамолом, ранітидин. На фоні проведеної терапії в клінічному аналізі крові зберігався лейкоцитоз до $10,0 \times 10^9/\text{л}$, еозинофілія – до 28%, прискорення ШОЕ – до 35 мм/год. Проте нетипова для дитячого віку патологія та обмеження діагностичних можливостей потребували подальшої більш глибокої діагностики.

При поступленні у наше відділення загальний стан дитини тяжкий: виражений інтоксикаційний синдром. Дівчинка малоконтактна, емоційно пригнічена, шкірний покрив блідий, чистий. Підшкірно-жирова клітковина розвинена надмірно (виражений кушингоїдний синдром). Пастозність нижніх кінцівок. М'язовий тонус знижений. Видима слизова оболонка чиста. Лімфатичні вузли у всіх групах дрібні, рухомі, безболісні. Межі відносної серцевої тупості відповідають віковій нормі. Тони серця достатньої звучності, ритмічні, патологічні шуми не вислуховуються, частота серцевих скорочень (ЧСС) – 120 уд./хв. Носове дихання дещо утруднене, виділень з носу немає; слизова оболонка задньої стінки глотки, мигдаликів – рихла, незначно гіперемована, мигдалики гіпертрофовані. Грудна клітка циліндричної форми, обидві її половини симетрично беруть участь в акті дихання. Перкуторно над обома легенями легеневий тон з коробковим відтінком. Аускультативно – дихання жорстке, видих подовжений, сухі,

вологі дрібнопухирцеві малозвучні та крепітуючі хрипи у нижніх відділах зліва по задній поверхні легенів. Частота дихання (ЧД) – 22 за хвилину. Живіт значно збільшений, симетричний, обвід живота – 67 см. При пальпації: печінка на рівні пупка, край загострений, селезінка на 5 см нижче краю реберної дуги, ущільнена. Випорожнення оформлені, звичайного кольору, без патологічних домішок. Діурез адекватний.

Попередній діагноз: Ідіопатичний еозинофільний синдром(?)

Проводилася диференційна діагностика з паразитарною інфекцією, еозинофілією клональної природи, хворобами накопичення, системними васкулітами (синдром Чарджа–Стросса), аутоімунними захворюваннями з еозинофілією, саркоїдозом, імунодефіцитом, зв'язку з чим хворій було проведено комплексне обстеження.

В гемограмі зберігалася анемія, лейкоцитоз, еозинофілія, тромбоцитоз, прискорена ШОЕ (таблиця).

Біохімічний аналіз крові демонстрував ознаки гепатиту: підвищення рівня трансаміназ (АлАТ – 136 U/l, АсАТ – 73 U/l), γ -глутамілтрансферази – 651 U/l, С-реактивного білка – 26,8 мг/л, α_1 -кислого глікопротеїду – 2,10 г/л.

В коагулограмі виявлено підвищення рівня D-димеру до 0,83 мкг/мл (норма <0,5), підвищення активності антитромбіну III – 132,2% (норма 80–120). Вміст факторів II, V, VII, VIII, IX, X, XI, протеїнів C та S – в межах норми.

Імунологічне дослідження крові: загальний вміст лімфоцитів помірно знижений за рахунок значно зниженого (у 2 рази нижче нижньої межі норми) вмісту В-лімфоцитів та помірно зниженого вмісту Т-лімфоцитів без порушення CD4/CD8 співвідношення. Вміст натуральних кілерів – у межах вікової норми. Експресія антигену HLA-DR на моноцитах не знижена. Рівень загального IgE в межах норми – 40,63 МОд/мл, підвищення рівня загального IgM до 2,46 г/л та великих циркулюючих імунних комплексів до 186 од.опт. густини. Зберігалася диспротеїнемія: альбумін – 54,3%, α_2 -глобуліни – 14,9%.

Інфектологічне обстеження: антитіла до ВІЛ 1/2 та антиген р24ВІЛ 1 – не виявлені, антитіла до *Opisthorchis* та *Toxocara* – не виявлені, дослідження сироватки крові на наявність *Aspergillus galactomannan* antigen – результат негативний.

При подальшому обстеженні виявлені IgG до еластази нейтрофілів 2,7; ANA Screen 11 IgG – негативні, антитіла до дволанцюгової ДНК не виявлені.

УЗД органів черевної порожнини при поступленні: печінка збільшена. ПЗР правої частки – 116 мм, лівої – 70 мм. Структура однорідна,

Таблиця. Динаміка показників периферичної крові хворої Л.Д.

Дата	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Hb, г/л	Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Лейкоцитарна формула, %						
						Мета	Пал.	Сегм.	Лімф.	Мон.	Еоз.	Баз.
14.09	3,89	95	450	63	15,67	2	2	27	41	6	22	0
15.09	3,70	90	621	-	12,4	0	0	50	32	9	8	1
20.09	4,18	102	720	95	31,6	0	11	78	5	5	1	0
22.09	3,78	89	622	63	17,30	0	3	67	17	2	10	1
26.09	4,06	90	536	-	14,2	0	2	50	27	12	9	0
05.10	3,92	88	526	6	11,13	0	0	34	46	7	6	6
13.10	4,18	88	462	8	9,57	0	1	26	55	8	6	4

Примітки: Hb – гемоглобін, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

середньої ехогенності, судинний малюнок збережений. V. portae в ділянці воріт діаметром 7,7 мм. Кровотік односпрямований 16,2 см/с. Жовчний міхур ехонегативний, частково скорочений. Підшлункова залоза збільшена в ділянці голівки 21х13х15 мм, зниженої ехогенності, ехооднорідна. Селезінка збільшена, розміри 109х43 мм, структура однорідна. V. lienalis діаметром 6 мм, швидкість кровотоку 16,9 см/с. Додаткова селезінка в ділянці воріт, діаметром 15 мм. Нирки – без ехоструктурних змін.

В мієлограмі бласти не виявлені, еозинофіли 9,8%. Препарати помірно гіпоцелюлярні з помірним звуженням еритроциту без порушення дозрівання. Підвищений вміст еозинофілів та базофілів. Диспоез не виражений. Гемофагоцитоз не виявлений.

Повторне молекулярно-цитогенетичне дослідження кісткового мозку (ПАР та FISH) не виявило транслокації BCR/ABL t(9,22)(q34;q11).

Компютерна томографія органів грудної та черевної порожнини із внутрішньовенним контрастом: м'які тканини шиї добре диференціюються. Шийні лімфатичні вузли не збільшені. Цитоподібна залоза симетрична, не збільшена. Надключичні та аксиллярні лімфовузли не збільшені. Підключичні зліва тах розміром 0,8х1,6 см. Легені зниженої пневматизації, ліва зменшена в об'ємі за рахунок ателектазу 8-го та 9-го сегментів, а також субплевральних нашарувань у 10-му сегменті. Права легеня без особливостей. Бронхопальмональні лімфовузли не збільшені з обох боків. Трахея, головні та сегментарні бронхи прохідні. У плевральній порожнині зліва визначається незначний об'єм вільної рідини. Верхні та нижні паратрахеальні лімфовузли тах розміром 0,7х1,3 см. Вилочкова залоза малих розмірів. Висхідна аорта – 1,26 см, легеневий стовбур – 1,86 см. Серце звичайної конфігурації, камери серця не розширені. Розміри печінки збільшені, паренхіма її гомогенна. Внутрішньо- та позапечінкові жовчні протоки розширені. Жовчний міхур не наповнений. Холедох не розширений, стінка його дещо потовщена. Ворітна та селезінкова вени не розширені. Підшлункова залоза часточкова, контрастується рівномірно. Вірсунгова протока не розширена. Селезінка збільшена, паренхіма її гомогенна. Визначаються лімфатичні вузли у воротах печінки. Множинні мезентеріальні лімфовузли не збільшені. Наднирники симетричні. Нирки звичайної форми, контрастування паренхіми симетричне, своєчасне. Порожнинні системи нирок не розширені. У порожнині малого тазу визначається невеликий об'єм вільної рідини. Лімфатичні вузли тазової локалізації не збільшені. В ілео-цекальному куті визначаються множинні лімфовузли тах розміром 0,7х1,0 см. Остеобластних та остеолітичних змін не виявлено.

Функція зовнішнього дихання: вентиляційна недостатність І ст. за обструктивним типом з порушенням прохідності дрібних бронхів.

Фібробронхоскопія: дифузний, виражений, слизово-гнійний ендобронхіт з обструктивним компонентом. Взято матеріал для цитологічного дослідження (проведено браш-біопсію S 8,9,10 зліва, взято бронхіальний змив для посіву на флору та наявність мікобактерій туберкульозу. При бактеріологічному дослідженні мокроти виділено *Streptococcus spp.* ($1,2 \times 10^7$), кислотостійкі палички не виявлено. Цитологічне дослідження бронхіального змиву: на фоні слизу, еритроцитів – велика кількість циліндричного епітелію, деякі групи з ознаками проліферації. Зрідка – значні скупчення нейтрофільних лейкоцитів, зустрічаються гістіоцити.

Фіброезофагогастроуденоскопія: кандидозний езофагіт ІІІ ст. Застійна дуоденопатія. Дуоденогастральний рефлюкс ІІІ ст.

ЕХО-кардіографія: ехо-патологія не виявлена.

Враховуючи те, що у дитини мала місце гепатомегалія, зміни за даними КТ ОЧП (розширення внутрішньо- та позапечінкових жовчних ходів), для верифікації діагнозу було вирішене питання щодо проведення діагностичної біопсії печінки.

Патогістологічне дослідження біоптатів печінки: у досліджуваному матеріалі невеликий фрагмент тканини печінки зі збереженою архітектонікою та нерівномірним повнокров'ям. Великі внутрішньо-печінкові судини оптично порожні, окремі – з клітинними елементами крові. Відмічається ектазія та помірний периваскулярний фіброз внутрішньопечінкових судин. Ділянки синусоїдних капілярів з явищами ектазії. В порталних трактах фіброз 1–2-го ст. та 2–3-го ст. з наявністю в окремих трактах вогнищ скупчення клітин лімфоїдного та гістіоцитарного ряду, в окремих трактах та сполучнотканинних септах відмічається проліферація дуктул. Ділянки зернистої та вакуольної дистрофії гепатоцитів. Морфологічна картина в представлених гістологічних зрізах може відповідати фіброзу печінки з початковими ознаками циротичних змін та наявністю порушення кровообігу в порталній системі.

Таким чином, враховуючи анамнез, клінічну картину захворювання, дані коагулограми, УЗД та КТ органів черевної порожнини, результати патогістологічного дослідження біоптатів печінки, а також позитивну динаміку захворювання на фоні прийому ГКС, спільним консиліумом спеціалістів у хворої визначено ідіопатичний гіпереозинофільний синдром, вторинний синдром Бацца-Кіарі (вторинне порушення відтоку крові з печінки при ряді патологічних станів, які не пов'язані зі змінами судин).

У плані дообстеження рекомендовано проведення дослідження на поліморфізм генів тромбофілії та визначення мутації гену JAK2 (за бажанням батьків дослідження не проводилось).

Клінічний діагноз сформований таким чином:

Основний: Ідіопатичний гіпереозинофільний синдром.

Ускладнення: Вторинний синдром Бацца-Кіарі. Екзогенний гіперкортицизм.

Супутній: Нижньодольова лівостороння бронхопневмонія, ДН І ст. за обструктивним типом з порушенням прохідності дрібних бронхів. Кандидозний езофагіт ІІІ ст.

У відділенні дитина отримувала лікування преднізолоном 2 мг/кг на добу, флуконазол 3 мг/кг на добу, воріконазол 70 мг 3 рази на добу, людський імуноглобулін внутрішньовенно 0,4 мг/кг, симптоматичну терапію. Враховуючи розвиток інфекційних ускладнень (лівостороння пневмонія, плеврит) на фоні прийому ГКС, було вирішено знизити дозу преднізолону на 20% кожні 4–5 днів до досягнення підтримуючої дози 0,5 мг/кг на добу; призначено комбіновану системну антибактеріальну терапію (цефтазидим, амікацин). На фоні проведеного лікування стан дитини покращився: зник інтоксикаційний синдром, зменшився кашель. Дитина стала більш активною. Аускультативно в легенях – дихання жорстке, хрипів немає. Живіт зменшився в об'ємі – до 62 см. Печінка +2,5 см, селезінка +1,5 см. Показники гемограми покращилися: знизилась кількість лейкоцитів до $9,5 \times 10^9$ /л, рівень еозинофілів – до 6% та показники ШОЕ – до 8 мм/год. У біохімічному аналізі крові – знизилась показники АлАТ до 68 U/l та γ -ГТП до 235 U/l.

УЗД органів черевної порожнини в динаміці через 1 місяць: розміри печінки збільшені, ПЗР правої частки 114 мм, лівої – 45 мм.

Структура має дрібновогнищевий характер за рахунок дифузних змін паренхіми, ехогенність паренхіми помірно рівномірно підвищена. V. portae – 6 мм. Кровотік однофазний, швидкісні показники підвищені – 18,7 см/с. Жовчний міхур – стінка ущільнена, потовщена до 3,9 мм, розшарована. Підшлункова залоза збільшена в розмірах, голівка 19 мм, тіло 11 мм, звичайної ехогенності, ехооднорідна з поодинокими лінійними гіперехогеними структурами. Селезінка збільшена – 103x44 мм, потовщені стінки судин. Швидкість кровотоку у v. lienalis – 15,9 см/с. Додаткова селезінка в ділянці воріт, діаметром 9 мм. Нирки – без ехоструктурних змін. Візуалізуються мезентеріальні лімфатичні вузли розміром до 12 мм, звичайної структури.

Дитина була виписана з рекомендаціями продовжити лікування преднізолоном в дозі 0,5 мг/кг на добу за місцем проживання, з рекомендацією проведення контролю показників гемограми, коагулограми та печінкових проб кожні 2 тижні під наглядом гематолога та гепатолога.

Наведений клінічний випадок ідіопатичного гіпереозинофільного синдрому можна віднести до розряду «важких діагнозів», адже діагностичний пошук ускладнюється множинними причинами даного синдрому, що потребує від лікаря мультидисциплінарного підходу до діагностики захворювання. ГЕС – один із синдромів, які на сьогодні мають теоретичні обґрунтування патогенезу, але на практиці лікар повинен пройти з хворим важким шляхом диференціальної діагностики, використавши весь арсенал знань і можливостей. Сподіваємося, що невдовзі будуть визначені дані щодо поширеності еозинофільного синдрому. Це дозволить хворим отримувати кваліфіковану медичну допомогу, а лікарям – запобігти розвитку багатьох алергічних, аутоімунних, тромбоземорагічних та інших ускладнень.

Список використаної літератури

1. Bain B.J., Ahmad S. Should myeloid and lymphoid neoplasms with PCM1-JAK2 and other rearrangements of JAK2 be recognized as specific entities? // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 166. – P. 809–817.
2. Bain B.J., Gilliland D.G., Vardiman J.W., Horny H.-P. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFR, PDGFRB or FGFR. In: *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue* / Eds. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris, E.S. Jaffe, S.A. Pileri et al. – Lyon: IARC Press, 2008. – P. 68–73.
3. Brito-Babapulla F. The eosinophilias, including the idiopathic hypereosinophilic syndrome // *Br. J. Haematol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 203–223.

Резюме

Случай идиопатического гиперэозинофильного синдрома у ребенка: проблемы дифференциальной диагностики

Е.Н. Охотникова, Е.В. Поночевная, Е.Г. Кваченюк

Национальная медицинская академия последипломного образования, Киев

В статье освещен патогенез эозинофильного синдрома, отличия первичной и вторичной эозинофилии, основные причины, в том числе генетические мутации, ассоциирующиеся с гиперэозинофилией. Классическим клиническим проявлением гиперэозинофильного синдрома является идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС). На примере ГЭС рассмотрены основные синдромы и осложнения, вызванные эозинофилией, вопросы дифференциальной диагностики и основные направления терапии. В заключении отмечено, что ГЭС – это мультидисциплинарная проблема и может заинтересовать врачей многих специальностей.

Ключевые слова: гиперэозинофильный синдром, дети, диагностика, биологическая терапия

4. Butterfield J.H. Interferon treatment for hypereosinophilic syndromes and systemic mastocytosis // *Acta Haematologica*. – 2005. – Vol. 114. – P. 26–40.
5. Chusid M.J., Dale D.C., West B.C. et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature // *Medicine (Baltimore)*. – 1975. – Vol. 54, №1. – P. 1–27.
6. Fozing T., Zouri N., Tost A., Breit R. et al. Management of a patient with eosinophilic myocarditis and normal peripheral eosinophil count: case report and literature review // *Circulation: Heart Failure*. – 2014. – Vol. 7. – P. 692–694.
7. Hardy W.R., Anderson R.E. The hypereosinophilic syndromes // *Ann. Intern. Med.* – Jun 1968. – Vol. 68, №6. – P. 1220–1229.
8. Hosoki K., Nagao M., Iguchi K., Ihara T. et al. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 155. – P. 117–122.
9. Klion A.D., Bochner B.S., Gleich G.J. et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 117. – P. 1292.
10. Lefebvre C., Bletry O., Degoulet P., Guillemin L. et al. Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases // *Annales de Medecine Interne (Paris)*. – 1989. – Vol. 140. – P. 253–257.
11. Liapis H., Ho A.K., Brown D., Mindel G., Gleich G. Thrombotic microangiopathy associated with the hypereosinophilic syndrome // *Kidney International*. – 2005. – Vol. 67. – P. 1806–1811.
12. *Manual of pediatric hematology and oncology*. – Elsevier Inc., 2005. – P. 235–241.
13. Nand R., Bryke C., Kroft S.H., Divgi A. et al. Myeloproliferative disorder with eosinophilia and ETV6-ABL gene rearrangement: efficacy of second-generation tyrosine kinase inhibitors // *Leukemia Research*. – 2009. – Vol. 33. – P. 1144–1146.
14. Ogbogu P.U., Bochner B.S., Butterfield J.H., Gleich G.J. et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 124. – e1313.
15. Ommen S.R., Seward J.B., Tajik A.J. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes // *American Journal of Cardiology*. – 2000. – Vol. 86. – P. 110–113.
16. Pineton de Chambrun, M., Charron, P., VauthierBrouzes, D., Cluzel, P. et al. Reversible severe eosinophilic endomyocardial fibrosis during pregnancy: a case report // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94. – e1307.
17. Plotz S.G., Simon H.U., Darsow U., Simon D. et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis // *New England Journal of Medicine*. – 2003. – Vol. 349. – P. 2334–2339.
18. Roufosse F., Weller P.F. Practical approach to the patient with hypereosinophilia // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 39.
19. Seifert M., Gerth M. et al. Eosinophilia – a challenging differential diagnosis // *Med. Klin. (Munich)*. – 2008. – Vol. 10 (9). – P. 591–597.
20. Simon H.U., Rothenberg M.E., Bochner B.S. et al. Refining the definition of hypereosinophilic syndrome // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126. – P. 45.
21. Tefferi A. Blood eosinophilia: a new paradigm in disease classification, diagnosis, and treatment // *Mayo Clin. Proc.* – 2005. – Vol. 80. – P. 75.
22. Valent P., Klion A.D., Rosenwasser L.J. et al. ICON: Eosinophil Disorders // *World Allergy Organ J.* – 2012. – Vol. 5. – P. 174.
23. Walz C., Erben P., Ritter M., Bloor A. et al. Response of ETV6-FLT3-positive myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia to inhibitors of FMS-like tyrosine kinase 3 // *Blood*. – 2011. – Vol. 118. – P. 2239–2242.
24. Weller P.F., Bubley G.J. The idiopathic hypereosinophilic syndrome // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 2759–2779.

Summary

The case of idiopathic hypereosinophilic syndrome in a child: problems of differential diagnosis

E. Okhotnikova, E. Ponochevna, E. Kvachenyuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article highlights the pathogenesis of eosinophilic syndrome, the differences between primary and secondary eosinophilia, the main causes, including genetic mutations associated with hypereosinophilia. The classic clinical manifestation of hypereosinophilic syndrome is idiopathic hypereosinophilic syndrome (HES). In the example of HES, the main syndromes and complications caused by eosinophilia, questions of differential diagnosis and the main directions of therapy are considered. In conclusion, it is noted that HES is a multidisciplinary problem and can interest physicians of many specialties.

Key words: hypereosinophilic syndrome, children, diagnostics, biological therapy