

Реактивные эозинофилии у детей при пищевой аллергии (клинические наблюдения)

Н. А. Соколова, к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹

Л. В. Павлушкина, зав. клинко-диагностической лабораторией²

О. С. Шохина, зав. клинко-диагностической лабораторией³

Н. А. Горшкова, ординатор I года обучения кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного постдипломного образования¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н. Ф. Филатова ДЗМ», г. Москва

³ГБУЗ «ДГП № 7 ДЗМ», г. Москва

Reactive eosinophilia in children with food allergies (clinical observations)

N. A. Sokolova, L. V. Pavlushkina, O. S. Shokhina, N. A. Gorshkova

Pirogov Russian National Research Medical University, State Budgetary Public Health Institution "N.F. Filatov Children's City Hospital of Moscow Healthcare Ministry", State Budgetary Public Health Institution "Children's City Clinic №7 of Moscow Healthcare Ministry"; Moscow, Russia

Резюме

Представлены два клинических наблюдения – эозинофилия у 2-летней пациентки и 10-летнего больного, связанная с пищевой аллергией. Сопоставлены результаты гемограммы и клинические проявления заболеваний у этих больных. Рассмотрены причины реактивных эозинофилий.

Ключевые слова: общий анализ крови, эозинофилы, эозинофилия, эозинофильный эзофагит, пищевая аллергия.

Summary

The article presents two clinical observations: eosinophilia in a 2-year-old patient and a 10-year-old child associated with food allergy. We analyzed hemogram's values and discussed hematological alterations. The reasons for reactive eosinophilia are considered.

Key words: complete blood count, differential count, eosinophil, eosinophilia, food allergy, eosinophilic oesophagitis.

Введение

Пищевая аллергия (ПА) обычно наблюдается в раннем детстве, чаще в первые 2 года жизни [1]. ПА – иммунологически опосредованное клиническое проявление гиперчувствительности сенсibilизированного организма, возникающее после поступления пищевого антигена в пищеварительный тракт [2]. Незначительная часть белков или крупных пептидов может проникать через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в неизмененном виде. При попадании в организм чужеродных белков наблюдается иммунный ответ, однако в ЖКТ чаще всего не развивается полный иммунный ответ на белок пищи, а формируется иммунологическая толерантность [1]. Но если белок в малозмененном виде достигает терминальных отделов подвздошной кишки, подвергается процессингу микроворсинчатыми эпителиальными клетками, то тогда его антигенные структуры представляют дендритными клетками в комплексе с молекулами второго класса системы гистосовместимости, что ведет к запуску процесса, который в конечном итоге приводит к активации всей иммунной

системы и проявляется развитием клинической картины ПА [1]. ПА может реализоваться по любому типу иммунологических реакций – как по иммуноглобулин Е (IgE) – зависимому, так и клеточно-опосредованному. Первый тип реакции (IgE-зависимый) наиболее изучен у больных с пищевой аллергией – это реакции немедленного типа. Эозинофилы принимают участие в реакциях гиперчувствительности немедленного типа, осуществляя инактивацию гистамина, гепарина, угнетая дегрануляцию тучных клеток и т. д. [3]

ПА в Европе страдают от 11 до 26 млн, а в мире болеют около 220–520 млн человек [4]. По данным А. Н. Пампуры (2016), частота гиперчувствительности к белкам коровьего молока, сои, куриному белку, рыбе и другим пищевым аллергенам у детей в Москве встречается в 6–10 % случаев [5].

Основная функция эозинофилов – это участие в противогельминтном иммунитете, но также эти клетки обладают слабой фагоцитарной активностью: могут уничтожать бактерии, грибы, продукты распада, иммунные комплексы.

Клиническое наблюдение 1

Мать больной А. обратилась к педиатру Детской городской поликлиники № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы в связи с тем, что у девочки после употребления в пищу мороженого появились высыпания на коже, потом очаги шелушения, выраженный зуд. Возраст пациентки – 2 года, ранее наблюдалась в другом городе, медицинские документы предоставлены матерью не были. После проведения осмотра лечащим врачом среди прочих исследований были назначены клинический и биохимический анализы крови.

Данные общего анализа крови (ОАК). Исследование было выполнено с помощью 3-diff-гематологического анализатора и методом световой микроскопии окрашенных мазков периферической крови. Гемоглобин – 124,0 г/л, эритроциты – $4,71 \times 10^{12}/л$, МСН = 26,5 пг, MCV = 77 фл, лейкоциты – $19,8 \times 10^9/л$, тромбоциты – $393 \times 10^9/л$, СОЭ – 8 мм/ч (выполнено микрометодом Панченкова).

Лейкоцитарная формула. Палочкоядерные нейтрофилы составили 1 %; сегментоядерные нейтрофилы –

Концентрация эозинофилов	Степень эозинофилии
0,5–1,5 × 10 ⁹ /л	Слабо выраженная, малая
1,5–5,0 × 10 ⁹ /л	Умеренно выраженная
Более 5 × 10 ⁹ /л	Резко выраженная, тяжелая

8 %; эозинофилы – 59 %; лимфоциты – 31 %; моноциты – 1 %. У пациентки А. абсолютная концентрация эозинофилов равна $11,7 \times 10^9/\text{л}$, что соответствует резко выраженному повышению числа эозинофилов согласно рекомендациям ВОЗ (табл. 1) [6].

Основными причинами эозинофилии в периферической крови у детей являются паразитарные и аллергические заболевания [6, 7]. Было выполнено биохимическое исследование крови, патологических изменений выявлено не было.

На основании анамнеза и данных общего анализа крови было предположено наличие у больной А. ПА. Возможность паразитарного заболевания, а также протозооза была исключена рядом тестов: копроовоскопическим методом яйца гельминтов в кале не были обнаружены, также при исследовании нативных препаратов кала и препаратов с раствором Люголя вегетативных форм и цист простейших не было найдено; не были также выявлены в сыворотке крови антитела к антигенам наиболее часто встречающихся на территории проживания пациентки возбудителей паразитарных заболеваний. У больной А. была обнаружена высокая концентрация общего иммуноглобулина класса Е (IgE) 929,00 кЕ/л (референсные интервалы: 0–60 кЕ/л), что характерно для аллергических заболеваний.

Через 2 недели у больной А. после первого обращения на фоне соблюдения диеты и приема антигистаминных препаратов состояние значительно улучшилось, только на коже наблюдались остаточные очаги гиперемии.

В дальнейшем у пациентки А. неоднократно при нарушении диеты (употребление в пищу мороженого, конфет, citrusовых) вновь появлялись признаки atopического дерматита и в общем анализе крови также регистрировали резкий подъем числа эозинофилов (40–60 %) на фоне лейкоцитоза.

Заболеваемость ПА ежегодно растет, что связано с появлением новых технологий переработки продуктов, широким использованием различных добавок, красителей, консервантов, ароматизаторов, уже известны более 170 пищевых продуктов, способных вызвать развитие аллергических реакций и заболеваний [8].

Клиническое наблюдение 2

В Государственное бюджетное учреждение здравоохранения г. Москвы детскую городскую клиническую больницу имени Н. Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы поступил в плановом порядке пациент Л., 10 лет, для проведения обследования и лечения с жалобами на боли в животе без четкой связи с приемом пищи, тошноту, рвоту и трудности при глотании, а также на сухость кожи, особенно в зимнее время, высыпания в виде эритемы на сгибах рук, зуд умеренной степени. В течение первого года жизни мать ребенка отмечала нечастые срыгивания у ребенка, кожные высыпания на щеках в виде покраснения и умеренно выраженного зуда. С 5 лет пациента начали мучить неясные боли в животе, приступы тошноты и рвоты. Наследственность больного Л. отягощена – у обоих родителей наблюдается поллиноз. При осмотре пациент Л. нормального телосложения, психомоторное развитие соответствует возрасту, с помощью методов пальпации, перкуссии и аускультации патологических изменений выявлено не было, в том числе живот мягкий, безболезненный, эластичный, печень – по краю реберной дуги, патологические пузырьные симптомы отрицательные, селезенка не пальпируется; сигмовидная кишка мягкая, безболезненная, подвижная. Кожные покровы чистые, сухие.

Данные ОАК (исследование выполнено на 5-diff гематологическом анализаторе, подсчет лейкоцитарной формулы проведен также и методом световой микроскопии). Результаты: гемоглобин – 120 г/л, эритроциты – $4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, МСН – 25,5 пг, MCV – 77,5 фл, лейкоциты – $7,2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $240 \times 10^9/\text{л}$, ретикулоциты – 2 %, СОЭ – 10 мм/ч (исследование выполнено методом Вестергрена).

Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 3 %, сегментоядерные нейтрофилы – 58 %, эозинофилы – 9 %, базофилы – 1 %, лимфоциты – 25 %, моноциты – 4 %.

У пациента Л. выявлена абсолютная эозинофилия слабой степени выраженности – $0,65 \times 10^9/\text{л}$.

Были выполнены биохимический анализ крови, а также ряд исследований, направленных на выявление паразитологических заболеваний и протозоозов, но патологические изменения в них не обнаружили. При выполнении аллергологического лабораторного обследования были получены следующие результаты: повышен уровень специфических IgE к клещам домашней пыли (*Derm. pteronyssinus*, *Derm. farinae* – III класс); пыльце деревьев (V класс); пыльце трав (луговых и полыни – III класс), к эпителию и шерсти собаки (II класс); плесневому грибу *Alternaria alternata* (IV класс). Такой широкий диапазон сенсibilизации встречается довольно часто, поскольку ПА у детей нередко сопутствует сенсibilизация к аллергенам домашней пыли, пыльцевым и лекарственным аллергенам [8].

Учитывая наследственную отягощенность аллергическими заболеваниями, клиническую картину круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и аллергию на пыльцу деревьев (перекрестную – в виде орального аллергического синдрома на фрукты), а также гастроинтестинальные симптомы (особенно наличие дисфагии) и данные лабораторного обследования, лечащий врач предположил наличие у пациента Л. эозинофильного эзофагита. Аллергический эозинофильный эзофагит может быть как IgE-опосредованным, так и не IgE-опосредованным, а также сочетанным, характеризуется эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода и периферической эозинофилией (до 50 %) [2]. Верифицировать диагноз эозинофильного эзофагита можно только при эндоскопическом исследовании с последующим морфологическим подтверждением.

Пациенту Л. было выполнено эндоскопическое исследование, и получен биопсийный материал тканей пищевода. В ходе изучения гистологического материала было выявлено, что

слизистая оболочка пищевода представлена многослойным плоским эпителием с зонами десквамации клеток поверхностных слоев; межклеточные пространства расширены, в них часто встречаются эозинофильные гранулоциты (от 15 до 35 эозинофилов в поле зрения); подслизистая основа отекает и неравномерно инфильтрирована лейкоцитами. Патоморфологическое заключение: эозинофильный эзофагит.

Обсуждение

Референтный интервал содержания эозинофилов – $0,35\text{--}0,50 \times 10^9/\text{л}$ [6]. Верхняя референтная граница концентрации эозинофилов несколько варьирует, согласно различным источникам, наиболее часто указываются пределы $0,45\text{--}0,50 \times 10^9/\text{л}$ [6,9]. При увеличении уровня эозинофилов свыше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ для описания данного патологического состояния нередко используется термин «гиперэозинофилия» [9].

У обоих пациентов было выявлено увеличение концентрации эозинофилов на фоне аллергических процессов, но разной степени выраженности: у пациентки А. – гиперэозинофилия, а у больного Л. – незначительное повышение. Эозинофилы циркулируют в периферической крови от 18 до 24 часов [6], согласно другим данным, – 6–12 часов [10], прежде чем перейти в ткани, в том числе и в слизистую оболочку ЖКТ. В тканях эозинофилы распределены неравномерно, наибольшее их количество наблюдается в тех областях, которые соприкасаются с внешней средой: подслизистый слой дыхательного, пищеварительного, частично мочеполового тракта [10]. Эозинофилы могут весьма быстро переходить из сосудистого русла в очаг поражения в ткани, что сначала ведет к эозинопении, поскольку эозинофилы не образуют пристеночного пула, но под действием ростовых факторов выработка эозинофилов увеличивается, и постепенно их число в периферической крови будет расти, что в конечном итоге приведет к состоянию эозинофилии.

У пациента Л. – высокое содержание специфических IgE к антигенам плесневого гриба *Alternaria alternata*. *In vitro* было показано, что эозинофилы могут активироваться при распозна-

нии β -глюкана (компонент клеточной стенки гриба) с помощью антигенной структуры CD11b или при расщеплении рецептора PAR-2 протеазами гриба *Alternaria alternata*. Под действием этих стимулов эозинофилы секретируют провоспалительные и цитотоксические соединения (например, большой основной протеин), а также ряд хемокинов (CCL2, CCL3, ИЛ-8) [9]. Таким образом, доказано активное участие эозинофилов в патологическом процессе, связанном с данным плесневым грибом.

При атопическом дерматите, который характеризуется эпителиальной дисфункцией, наблюдается нарушение эпителиального барьера и более легкое проникновение различных антигенов в организм человека, что увеличивает нагрузку на иммунную систему пациента, ведет к дальнейшей дерегуляции ее работы [9]. Роль эозинофилов при атопическом дерматите не установлена до конца, однако выявлена четкая прямая положительная связь между тяжестью течения атопического дерматита и уровнем эозинофилии у больного (иллюстрацией к данному утверждению является клинический случай 1) [9].

Между эозинофильным эзофагитом и атопией, связанной с пищевыми аллергиями, существует выраженная сильная связь, однако элиминационная диета помогает только части больных [9]. Согласно современным представлениям, основным маркером эозинофильного эзофагита является интраэпителиальное присутствие активированных эозинофилов, которые выделяют большой основной белок, играющий ключевую роль в активации мастоцитов [4, 9]. Известно, что на поздних стадиях данного заболевания развивается фиброз, что ведет к сужению пищевода. Формирование стеноза также связывают с выделяемым эозинофилами эозинофильным катионным белком, который, возможно, обуславливает стимуляцию секреции профибротического цитокина – трансформирующего фактора роста (β TGF- β) фибробластами [4, 9].

Несмотря на то что строение и функции эозинофилов давно и хорошо известны, вовлечение эозинофилов в патогенез многих заболеваний, точная их роль в нем изучены не до конца. Поскольку

содержимое гранул эозинофилов чрезвычайно агрессивно и может повреждать собственные клетки организма, то на любую длительную эозинофилию следует обращать пристальное внимание, учитывая тот факт, что в тканях этих клеток может быть гораздо больше. При интерпретации результата ОАК необходимо оценивать абсолютную концентрацию эозинофилов, а не их относительное содержание; учитывать присутствие незрелых клеток, в том числе бластов в периферической крови, а также изменения в других клеточных ростках, особенно цитопении и диспластические явления. При реактивных эозинофилиях чаще наблюдается транзиторное повышение числа эозинофилов, наличие четкой связи с клиническими проявлениями инфекционного или аллергического заболевания. Подозрение на неопластический процесс при эозинофилии должно возникнуть при появлении молодых форм лейкоцитов, особенно с признаками нарушения созревания клеток, резкого изменения числа лейкоцитов, эритроцитов или тромбоцитов [7].

Список литературы

1. Шумилов П. В., Дубровская М. И., Юдина О. В., Мухина Ю. Г., Тертычный А. С. Эозинофильные воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и пищевая аллергия у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; Т. 6 (№ 4): 44–53. [Shumilov P. V., Dubrovskaya M. I., Yudina O. V., Mukhina Yu. G., Terlychny A. S. Eosinophilic inflammatory diseases of the gastrointestinal tract and food allergy in children. Questions of modern pediatrics. 2007; Т. 6 (№ 4): 44–53.]
2. Печкуров Д. В., Тяжева А. А., Коновалова А. М., Липатова Е. С. Маски пищевой аллергии у детей. Практическая медицина. 2018; № 2 (113): 5–10. [Pechukov D. V., Tyazheva A. A., Konovalova A. M., Lipatova E. S. Masks of food allergy in children. Practical medicine. 2018; No. 2 (113): p. 5–10.]
3. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1. Под ред. Воробьева А. И. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед. 2002; 280 с. [Guide to hematology: in 3 volumes. Vol. 1. Ed. A. I. Vorobyov, 3rd ed., Rev. and add. M.: Newdiamed. 2002; 280 p.]
4. Захарова И. Н., Османов И. М., Бережная И. В., Майкова И. Д. Почему так редко и так плохо диагностируется эозинофильный колит у детей? Аллергология и иммунология в педиатрии. 2018; № 2 (53): 13–21. [Zakharova I. N., Osmanov I. M., Berezhnaya I. V., Maikova I. D. Why is eosinophilic colitis in children so rare and so poorly diagnosed? Allergy and immunology in pediatrics. 2018; No. 2 (53): 13–21.]
5. Пампура А. Н., Ворламов Е. Е., Конюкова Н. Г. Пищевая аллергия у детей раннего возраста. Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. 2016; Т. 95 (№ 3): 152–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-3-152-157. [Pampura A. N., Varlamov E. E., Konnyukova N. G. Food allergy in young children. Pediatrics. Journal named after G. N. Speransky. 2016; Т. 95 (№ 3): 152–157. DOI: 10.24110/0031-403X-2016-95-3-152-157.]
6. Larsen R. L., Savage N. M. How I investigate Eosinophilia. International journal of laboratory hematology. 2019; 41: 153–161. DOI: 10.1111/ijlh.12955.
7. Chabal-Richards D. S., George T. I. Leukocytosis. Int. Jnl. Lab. Hem. 2014; 36: 279–288. DOI: 10.1111/ijlh.12212.
8. Балаболкин И. И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; № 3: 36–46. [Balabolkin I. I. Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prevention. Immunopathology, Allergy, Infectology. 2013; No. 3: 36–46.]
9. Ramirez G. A., Yacoub M.-R., Ripa M., Mannina D., Cariddi A., Saporiti N., Ciceri F., Castagna A., Colombo G., Dagna L. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. BioMed Research International. 2018. Article ID 9095275: 28 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/9095275>
10. Луговская С. А., Морозова В. Т., Почтарь М. Е., Долгов В. В. Лабораторная гематология. М. Тверь: ООО «Издательство «Тридада». 2006; 224 с. [Lugovskaya S. A., Morozova V. T., Postman M. E., Dolgov V. V. Laboratory hematology. M. Tver: Triada Publishing. 2006; 224 p.]

