

Т.Н. Будкина¹, И.С. Садиков¹, С.Г. Макарова^{1, 2}, М.М. Лохматов^{1, 2}, А.В. Суржик³, О.А. Ерешко^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация³ ООО «Нутриция», Москва, Российская Федерация

Эозинофильный эзофагит у детей

Контактная информация:

Лохматов Максим Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий отделением эндоскопических и морфологических исследований НЦЗД, профессор кафедры детской хирургии, урологии и уроандрологии педиатрического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-09, e-mail: lokhmatov@mail.ru

Статья поступила: 22.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

Эозинофильный эзофагит — это хроническое иммунное антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией его слизистой оболочки. Повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывают генетическая предрасположенность и активация иммунологических реакций, опосредованных Т-хелперами 2-го типа, а также воздействие пищевых и аэроаллергенов. В педиатрической практике эозинофильный эзофагит наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста с отягощенным аллергологическим анамнезом. Клинически эозинофильный эзофагит выражается болью в эпигастрии, симптомами, сходными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, дисфагией. Диагностика эозинофильного эзофагита основывается на клинической симптоматике, характерных эндоскопических и морфологических изменениях слизистой оболочки пищевода. В статье приведены алгоритмы обследования, динамического наблюдения и лечения детей с эозинофильным эзофагитом, разработанные Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN); описана технология взятия биоптатов слизистой оболочки пищевода при подозрении на эозинофильный эзофагит. Лечение детей с эозинофильным эзофагитом базируется на следующих подходах: пробное лечение ингибиторами протонной помпы в течение 2 мес, диетическая коррекция и, при неэффективности, применение топических глюкокортикостероидов.

Ключевые слова: дети, эозинофильный эзофагит, эзофагогастроуденоскопия, диетическая коррекция, лечение.

(Для цитирования: Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Ерешко О.А. Эозинофильный эзофагит у детей. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (3): 239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560)

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается увеличение частоты выявления эозинофильного эзофагита у детей и взрослых, что связано как с увеличением заболеваемости гастроэнтерологическими и аллергическими заболеваниями у детей, так и с улучшением информированности врачей о данной патологии и совершенствованием методов диагностики [1, 2].

Рекомендации первого консенсуса, посвященного эозинофильному эзофагиту у детей и взрослых, были опубликованы в 2007 г. и обновлены в 2011 [3]. Новейшие методические рекомендации опубликованы Американской ассоциацией гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) [4] и Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (European Society

Tatyana N. Budkina¹, Igor S. Sadikov¹, Svetlana G. Makarova^{1, 2}, Maksim M. Lokhmatov^{1, 2}, Aleksandra V. Surzhik³, Oksana A. Ereshko^{1, 2}

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Nutricia LLC, Moscow, Russian Federation

Eosinophilic Esophagitis in Children

Eosinophilic esophagitis is a chronic, immune/antigen-mediated esophageal inflammatory disease characterized by a pronounced eosinophilic infiltration of its mucous membrane. The occurrence of eosinophilia and damage of the esophageal mucous membrane is caused by exposure to food and aeroallergens, by genetic predisposition, and by activation of immune responses mediated by T-helper 2. In pediatric, eosinophilic esophagitis is most common in preschool and school-aged children with a burdened allergic history. Clinically, eosinophilic esophagitis is manifested by epigastric pain, symptoms similar to gastroesophageal reflux disease, and dysphagia. Diagnosis of eosinophilic esophagitis is based on clinical symptoms, characteristic endoscopic and morphological changes in the esophageal mucous membrane. The article presents algorithms for examination, dynamic observation and treatment of children with eosinophilic esophagitis, developed by The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), describes the recommendations for biopsy of the esophageal mucous membrane when eosinophilic esophagitis is suspected. Treatment of children with eosinophilic esophagitis is based on the following approaches: trial treatment by proton pump inhibitors for 2 months, diet correction and, if ineffective, the use of topical corticosteroids.

Key words: children, eosinophilic esophagitis, esophagogastroduodenoscopy, diet correction, treatment.

(For citation: Budkina Tatyana N., Sadikov Igor S., Makarova Svetlana G., Lokhmatov Maksim M., Surzhik Aleksandra V., Ereshko Oksana A. Eosinophilic Esophagitis in Children. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (3): 239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560)

for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммунное антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически выражающееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [2, 3]. В методических рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по лечению пищевой аллергии и анафилаксии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI; Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines) приводится сходное определение ЭоЭ. Вместе с тем акцент сделан на клинических проявлениях болезни, связанных с дисфункцией пищевода [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Известно, что ЭоЭ может манифестировать в любом возрасте, включая ранний детский, но наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста (средний возраст 9 лет), а также людей взрослого и зрелого возраста (средний возраст 38 лет) [2, 6]. ЭоЭ встречается преимущественно у мужчин (75–82%) [2].

Распространенность заболевания среди взрослого населения варьирует от 0,16 в Дании до 0,89 на 10 тыс. человек в год в Западной Австралии. По данным исследования R. Noel и соавт., проведенного в 2003 г. среди детей штата Огайо (США), заболеваемость ЭоЭ на 10 тыс. человек в год составила 1 случай, а распространенность — 4,3 [7]. По данным AGA, распространенность ЭоЭ в США среди взрослого и детского населения составляет в среднем 4,5 и 10,4 на 10 тыс. жителей соответствующего возраста [2].

Многие авторы отмечают ежегодное увеличение заболеваемости ЭоЭ среди всех возрастных групп населения (на 10 тыс. человек в год). Так, G. A. Prasad и соавт. свидетельствуют о повышении числа взрослых заболевших с 0,035 в течение 1991–1995 гг. до 0,9 в 2001–2005 гг. [8]. Исследование C. A. Liacouras и соавт. с участием 381 ребенка с ЭоЭ, наблюдаемых в 1994–2003 гг., показало увеличение числа случаев с 1 в 1994 г. до > 70 в 2003 [9].

ЭоЭ достаточно часто обнаруживается у детей после выполнения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Так, в ходе 35631 эндоскопического зондирования у детей в возрасте от 4 мес до 18 лет ЭоЭ диагностирован у 84 человек (частота 1:424) [10]. При этом у детей с клиническими симптомами заболевания и макроскопически видимыми изменениями слизистой оболочки пищевода, характерными для ЭоЭ, частота выявления патологии была существенно выше — 1:73. Чаще заболевание поражало мальчиков и девочек (соотношение 3 к 1) в возрасте 5–6 и 10–17 лет [10].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиопатогенез ЭоЭ до конца не определен. Доказана роль пищевых и воздушных аллергенов как триггерных факторов, которые попадают на слизистую оболочку пищевода и инициируют развитие иммунновоспалительного процесса [2].

Существует мнение, что ЭоЭ может быть проявлением общей атопической реакции организма (наряду с атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, пищевой

аллергией и др.) [3, 6, 11]. Считается, что аллергические реакции при ЭоЭ могут быть как IgE-, так и неIgE-опосредованными [12–14]. Согласно последней классификации EAACI (2014), эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта относятся к клиническим проявлениям пищевой аллергии смешанного типа (IgE- и клеточноопосредованные реакции) [5].

Установлены генетические нарушения, приводящие к патологии иммунного ответа. Так, доказана ассоциация ЭоЭ с мутациями в таких структурно-функциональных единицах, как ген тимического стромального лимфопоэтина (*TSLP*); ген, кодирующий синтез рецептора тимического стромального лимфопоэтина (*TSLPR*); ген филаггрина (*FLG*); ген, кодирующий эотаксин-3 (*CCL26*) [2, 13, 15]. Была также обнаружена связь *TSLP* и *FLG* с развитием других атопических заболеваний [11]. Известно, что мутация в гене *CCL26* вызывает его гиперэкспрессию [2]. У больных ЭоЭ экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода в 50 раз выше, чем у здоровых добровольцев, и коррелирует с выраженностью воспалительной инфильтрации пищевода [2]. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, который стимулирует их пролиферацию в костном мозге и выход в кровеносное русло, а также удлиняет время жизни эозинофилов и способствует их хемоаттракции в слизистую оболочку пищевода [2].

О генетической предрасположенности также может свидетельствовать семейный характер патологии. В недавнем исследовании семейного анамнеза больных ЭоЭ было показано, что 2,4% братьев и сестер пробанда также имели заболевание, и риск его развития у них был в 40 раз выше, чем в общей популяции [15, 16]. Частота возникновения ЭоЭ для монозиготных близнецов составила 41%, для дизиготных — 22%. Установлено также, что семейный риск определяется наследственностью и сходными условиями проживания в 14,5 и 80% случаев соответственно [16].

Описана повышенная частота возникновения ЭоЭ у пациентов с наследственной патологией соединительной ткани, например при синдроме Марфана, Элерса–Данлоса, Лозейса–Дитца [15].

Для ЭоЭ характерна значительная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода [2]. В множественном плоском эпителии пищевода в норме встречаются лимфоциты, мастоциты (тучные клетки) и дендритные клетки, а эозинофилы отсутствуют. Они находятся в собственной пластинке слизистой оболочки тех отделов желудочно-кишечного тракта, которые покрыты цилиндрическим эпителием [2].

Механизм развития воспаления в слизистой оболочке пищевода, вероятнее всего, выглядит следующим образом. У пациентов с генетически детерминированной повышенной проницаемостью эпителия пищевода при воздействии пищевых и аэроаллергенов происходит активация антигенпрезентирующих клеток с дальнейшим представлением антигенов Т лимфоцитам и последующим их развитием в Т хелперы 2-го типа. Т лимфоциты и мастоциты начинают продуцировать чрезвычайно активную группу интерлейкинов (Interleukin, IL) 4, 5, 13, которые воздействуют на эпителий пищевода, гладкомышечные клетки, фибробласты и стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция последнего приводит к хемоаттракции эозинофилов в слизистую оболочку пищевода из периферической крови. Кроме того, интерлейкины,

в особенности IL 5, являются колониестимулирующим фактором для эозинофилов, активируют их пролиферацию в костном мозге, выход в кровоток и хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода [2, 15].

Дегрануляция эозинофилов сопровождается высвобождением ряда биологически активных субстанций — главного основного белка эозинофилов (Major basic protein, MBP), обладающего свойствами гистаминазы; катионного белка эозинофилов, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина, трансформирующего фактора роста β , оказывающих токсическое действие на клетки эпителия пищевода. Помимо прямого повреждающего действия, MBP индуцирует дегрануляцию мастоцитов, увеличивая интенсивность высвобождения гистамина, протеаз и цитокинов, а также стимулирует продукцию фактора роста фибробластов, что приводит к повреждению, ремоделированию и фиброзу слизистой оболочки пищевода [2, 14, 15].

Эозинофилы могут воздействовать на слизистую оболочку пищевода и без дегрануляции, выделяя лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTT₄, которые вызывают повышение сосудистой проницаемости, гиперпродукцию слизи, стимуляцию сокращений гладкомышечных клеток [2].

При длительном течении ЭоЭ повторяющиеся спазмы мускулатуры также приводят к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия и прогрессирующему субэпителиальному фиброзу, и в результате — к формированию стриктур пищевода [2, 15].

Предполагаемый путь развития ЭоЭ при воздействии пылевых и других ингаляционных аллергенов следующий: пыльца оседает в носовых ходах и глотке с последующим проглатыванием секретов в пищевод [17, 18]; аллергены, содержащиеся в секрете, активируют антигенпрезентирующие клетки и запускают вышеописанные иммунологические механизмы.

Сопутствующим фактором в патогенезе ЭоЭ может являться гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Вероятно, что поврежденная рефлюктоматом слизистая оболочка пищевода становится более проницаемой для аллергенов [2].

В отличие от ЭоЭ при таких заболеваниях, как эозинофильный гастрит, гастроэнтерит и гастроэнтероколит, инфильтрация эозинофилами обычно наблюдается в нескольких отделах желудочно-кишечного тракта (например, часто одновременно поражаются желудок и тонкая кишка) [14, 19].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ЭоЭ зависят от возраста ребенка и фенотипа заболевания. ЭоЭ может выявляться в любом возрасте: так, в исследовании с участием 84 детей с ЭоЭ самому младшему пациенту (мальчик) было 4 мес, детей в возрасте до 3 лет было шестеро; преобладали мальчики [10].

Симптоматика

По мнению многих авторов, у младенцев и детей до 6-летнего возраста с ЭоЭ наиболее часто развиваются неспецифические симптомы, вызывающие трудности при кормлении, такие как рвота, регургитация или отказ от пищи, результатом чего может стать отставание в физическом развитии [1, 6, 10]. У детей старше 6 лет преобладают боли в эпигастрии, рвота, боли за грудиной. У подростков же наиболее часто описывают резистентные к лечению ингибиторами протонной помпы

(ИПП) [1, 2] симптомы, характерные для ГЭРБ (изжога, отрыжка), а также дисфагию и застревание пищи, т.е. нарушение пассажа твердой субстанции с вероятностью вклинения пищевого комка [1, 10, 14]. Так, в исследовании B. Iwanczak и соавт., наиболее частыми симптомами у детей с ЭоЭ были боль в животе (60%), отказ от приема пищи (32%), боль за грудиной (28%), дисфагия и/или переходящая или полная обтурация просвета пищевода твердой пищей (застревание пищи) (26%) [10].

Некоторые авторы выделяют два «фенотипа» эозинофильного эзофагита с преобладанием различной симптоматики — ГЭРБ или дисфагии [2]. Симптомы заболевания проявляются постоянно или рецидивируют и усугубляются с течением времени [11]. Дисфагия — это один из частых и специфических симптомов ЭоЭ у детей старшего возраста. Чаще появляется при употреблении твердой пищи. Пациентам требуется длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комочек водой для завершения глотка [2]. Нередко приходится избирательно подходить к выбору продуктов питания (избегать продуктов с твердой текстурой), измельчать пищу. У детей данные симптомы зачастую остаются незамеченными либо ошибочно воспринимаются как особенности пищевого поведения [2].

Остро возникшая дисфагия обусловлена преимущественно функциональными нарушениями, а именно переходящим эзофагоспазмом. При исследовании моторной функции пищевода у пациентов с ЭоЭ в большинстве случаев выявляются неэффективная перистальтика как натощак, так и при приеме пищи; отсутствие перистальтики, эзофагоспазм, высокоамплитудные сокращения стенки пищевода [2]. Хроническую персистирующую дисфагию у взрослых пациентов с ЭоЭ связывают с ремоделированием стенки пищевода (кольцевидные стриктуры, продольные сужения пищевода) [2].

Некоторые дети с ЭоЭ иногда демонстрируют ларингеальные проявления — кашель, охриплость голоса, симптоматику крупа [3, 20].

Аллергологический анамнез

Во многих исследованиях сообщается об отягощенном аллергологическом анамнезе в подавляющем большинстве случаев (от 42 до 93% детей с ЭоЭ) [12, 14, 21]. По данным дополненных рекомендаций консенсуса, посвященного ЭоЭ [3], 14–70% детей и взрослых страдают бронхиальной астмой, 40–75% — аллергическим ринитом, 4–60% — экземой. По сведениям методических рекомендаций ЕААСI, 15–43% пациентов с ЭоЭ имеют пищевую аллергию и до 80% — сенсибилизацию к воздушным аллергенам [5]. Следует отметить большую распространенность аллергических болезней у детей с ЭоЭ, чем у взрослых [2].

По результатам исследования [10], проведенного у детей с ЭоЭ, пыльцевую аллергию имели 32%, пищевую аллергию — 26%, бронхиальную астму — 18%, аллергический ринит — около 10%, атопический дерматит — 7%. Некоторые дети страдают одновременно двумя-тремя атопическими заболеваниями [10].

По данным одних авторов [10, 18], частота первичного выявления ЭоЭ при проведении ЭГДС была выше весной (33–45,2%) и летом (26–28,5%), по сведениям других исследователей, 36% случаев ЭоЭ диагностировано осенью, а первичное возникновение симптомов заболевания отмечалось с одинаковой частотой во все времена года [22].

ДИАГНОСТИКА

Объективные признаки

Физикальное обследование не выявляет какие-либо характерные для ЭоЭ особенности в объективном статусе пациента, но имеет значение для оценки физического развития детей и диагностики сопутствующих аллергических заболеваний [3]. Согласно методическим рекомендациям ЕААСI, каждый пациент с ЭоЭ должен быть направлен на консультацию к аллергологу-иммунологу для обследования [5].

Описана периферическая эозинофилия у детей с ЭоЭ (более 700 эозинофилов в клиническом анализе 1 мм³ крови) [2]. Однако этот показатель не является специфичным, и его следует оценивать с учетом наличия аллергических, паразитарных и других заболеваний [2, 3]. Также у детей с ЭоЭ в крови могут обнаруживаться специфические IgE к пищевым и воздушным аллергенам. Однако большинство авторов считают, что эти тесты имеют лишь вспомогательное значение для определения продуктов, представляющих истинную причину развития ЭоЭ [1, 12].

С целью идентификации продуктов-триггеров ЭоЭ используют скарификационную и аппликационную кожные пробы [2, 12]. При скарификационной кожной пробе каплю экстракта каждого потенциального аллергена (молоко, яйцо, орехи, рыба, томат, пшеница и др.) наносят на определенную зону кожи и с помощью уколов скарификатора углубляют в эпидермис. Реакция гиперемии при положительном ответе появляется уже через несколько минут. При аппликационной кожной пробе кусочек нативной пищи наносят на лоскуток ткани, который прикладывают к коже на 2 сут. После снятия пластины по степени выраженности гиперемии судят о наличии аллергии на конкретный продукт. Однако данный метод в настоящее время используют в основном в клинических исследованиях [2]. Чувствительность и специфичность этих тестов варьирует в пределах 18–88% и 82–97% соответственно [12]. Продукты, используемые в этих пробах, обычно включают молочный белок, яйца, арахис, сою, различные злаки. Положительная диагностическая ценность скарификационных кожных проб у детей варьирует между 26–86% (наиболее высокая — для молока), в то время как отрицательная диагностическая ценность — между 29 и 99% (наиболее высокая — для арахиса) [1, 12]. Именно поэтому изолированный скарификационный тест предпочтительнее для исключения, чем для подтверждения связи со специфическими продуктами. Комбинация скарификационной и аппликационной проб увеличивает отрицательную диагностическую ценность в среднем до 92%, за исключением молока (44%), в то время как положительная диагностическая ценность остается низкой (44%) [12]. Наиболее частыми пищевыми триггерами, вызывающими ЭоЭ у взрослых, выступают молоко (55%), орехи (33%), пшеница (33%), морепродукты (11%); у детей — молоко, пшеница, соя и яйца [12].

Использование кожных проб с пыльцевыми аллергенами позволяет установить причинно-значимую роль аэроаллергенов у детей с ЭоЭ. Так, описан случай диагностики ЭоЭ у пациентки в возрасте 6 лет с бронхиальной астмой и аллергическим риноконъюнктивитом [17]. Девочка предъявляла жалобы на боль в животе и интермиттирующую дисфагию; лечение ИПП в течение года было неэффективным. На протяжении последних 3 лет наблюдались приступы бронхиальной астмы и симптомы риноконъюнктивита весной. Кожный скарификационный тест имел выраженную положительную реакцию к пыльце трав [17].

Следует отметить, что метод аллерготестов имеет ограничивающее применение — используется лишь для определения IgE-опосредованных реакций. Выявление пищевых аллергенов у пациентов с ЭоЭ может говорить о сопутствующей пищевой аллергии без их влияния на возникновение патологии [12]. С другой стороны, элиминационная диета может содержать аллергенный продукт в скрытой форме, приводя к неэффективности этой диеты [12].

Таким образом, в настоящее время отсутствуют доступные специфические биомаркеры для клинической диагностики ЭоЭ, мониторинга ответа на лечение и прогнозирования его течения. Клиническая значимость оценки уровня специфических IgE и результатов кожного скарификационного теста для разработки эффективной элиминационной диеты требует проведения дальнейших исследований [5].

Эндоскопическая диагностика

В соответствии с современными методическими рекомендациями по ведению детей и взрослых с ЭоЭ [1, 3], диагноз «Эозинофильный эзофагит» устанавливается при наличии клинических симптомов, эндоскопических изменений в пищеводе и гистологического подтверждения эозинофилии слизистой оболочки пищевода. При этом должны быть исключены любые другие причины эзофагеальной эозинофилии, особенно эозинофилия пищевода, отвечающая на терапию ИПП [2, 23].

Основным методом диагностики ЭоЭ является ЭГДС с гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода. Типичные эндоскопические проявления ЭоЭ у детей включают эзофагеальные «кольца» (данный симптом иногда описывается как трахеализация пищевода); утолщенную, иногда бледную слизистую оболочку; линейные продольные борозды; обеднение, фрагментацию, отсутствие сосудистого рисунка [1–3]. С высокой частотой наблюдаются эозинофильные микроабсцессы в виде белых пятен и папул, а также пристеночный белесоватый налет (экссудат). Реже, при тяжелом течении ЭоЭ, могут встречаться сужение пищевода, стриктуры, истончение и ранимость слизистой оболочки пищевода (имеет вид папиросной бумаги) [1, 3, 21].

Клинический пример ошибочной диагностики

Нередко эндоскопическая семиотика ЭоЭ может быть ошибочно принята за грибковое поражение. В качестве примера предлагаем клиническое наблюдение ребенка в возрасте 17 лет [24]. Эндоскопическое исследование верхнего отдела пищеварительного тракта показало эрозивный бульбит, *Helicobacter pylori*-ассоциированный эрозивный антрум-гастрит, хиатальную грыжу, рефлюкс-эзофагит степени В, ультракороткий пищевод Барретта. Воспалительно-гиперпластические изменения в основаниях эрозий пищеводно-желудочного перехода и множественные несмываемые белесоватые бляшки были расценены как кандидоз пищевода. Проведено лечение: эзомепразол, висмута трикалия дицитрат, джозамицин, амоксициллин, домперидон, флуконазол. При повторном осмотре через 3 мес была обнаружена эпителизация эрозии пищевода и желудка, в пищеводе выявлены поперечные складки и продольные борозды слизистой оболочки, сохранялись множественные белесоватые наложения. При морфологическом исследовании наблюдалась выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (10–80 эозинофилов в поле зрения); мицеллы грибка не обнаружены [24].

Наличие дефектов слизистой оболочки (эрозий и язв) несвойственно ЭоЭ, но характерно для ГЭРБ, болезни Крона или других заболеваний [1]. Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место в 20–30% случаев. В связи с этим биопсия должна производиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия у них изменений слизистой оболочки при визуальном осмотре [2]. Так, в исследовании B. Iwanczak и соавт., включившем 84 ребенка с ЭоЭ [10], эндоскопические признаки по частоте обнаружения располагались в следующем порядке: гранулярная слизистая оболочка (43%), продольные борозды (25%), циркулярные складки и кольца (23%), экссудативные изменения и белый налет (11%), мембрана слизистой оболочки пищевода (2%). У 19 (23%) детей эндоскопических изменений в пищеводе выявлено не было, при этом в биоптатах слизистой оболочки наблюдались воспалительные изменения и отмечалось > 15 эозинофилов в поле зрения. В исследовании C. A. Iacouras и соавт. у 1/3 педиатрических пациентов при выраженной эозинофилии слизистой оболочки пищевода имела место нормальная эндоскопическая картина [9].

Однако перечисленные эндоскопические признаки не патогномоничны для ЭоЭ, и могут отмечаться при других заболеваниях пищевода. В связи с этим для постановки диагноза ЭоЭ при проведении ЭГДС обязательны взятие биопсии и гистологическое изучение биоптатов [2]. При взятии биоптатов слизистой оболочки пищевода для морфологического исследования при подозрении на ЭоЭ рекомендовано следующее [1, 3, 23]:

- следует взять от 2 до 4 образцов ткани из дистального и проксимального отделов пищевода, поскольку воспалительные изменения при ЭоЭ захватывают все отделы пищевода;
- образцы тканей берутся не только из патологически измененных, но и из визуально интактных участков слизистой оболочки пищевода;
- биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки, т. к. увеличение числа эозинофилов начинается в субэпителиальном отделе;
- при наличии ГЭРБ-подобных симптомов эндоскопическое исследование проводится после курса терапии ИПП (с целью исключения повреждающего действия соляной кислоты, которое может изменить результаты гистологического исследования).

Для проведения дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом необходимо взятие биоптатов из желудка и двенадцатиперстной кишки: в этих отделах при ЭоЭ эозинофилия не обнаруживается [3, 23].

Основным гистологическим изменением при ЭоЭ является выраженная панэзофагеальная эозинофилия слизистой оболочки пищевода. Гистологическим критерием диагноза ЭоЭ является наличие как минимум в одном биоптате слизистой оболочки пищевода ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [1, 3, 23]. Помимо этого, основными морфологическими признаками служат эозинофильные микроабсцессы (скопления ≥ 4 эозинофилов в эпителии), поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты и дегрануляция эозинофилов [1, 25]. Менее специфичны следующие признаки: гиперплазия базального слоя эпителия (> 20% толщины эпителия), межклеточный отек, удлинение и увеличение числа сосочков в собственной пластинке слизистой оболочки (> 75% толщины эпителия), увеличение количества интраэпителиальных лим-

фоцитов и мастоцитов, склероз собственной пластинки слизистой оболочки [1–3].

В исследовании М. И. Городиловской с участием 25 детей с ЭоЭ [25] среднее число эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки пищевода составляло 17 в поле зрения, в то время как у детей с рефлюкс-эзофагитом — 3. У детей с ЭоЭ наиболее часто (в 28% случаев) встречались эозинофильные микроабсцессы, реже (12%) — дегрануляция эозинофилов. В группе детей с рефлюкс-эзофагитом данные изменения не обнаружены. Гиперплазия базального слоя эпителия и межклеточный отек выявлялись в 1,5 раза чаще у детей с ЭоЭ, чем у детей с рефлюкс-эзофагитом; нейтрофильная инфильтрация — только у детей с рефлюкс-эзофагитом.

Данные различных авторов о связи тканевой эозинофилии с выраженностью симптомов расходятся. Одни авторы сообщают об отсутствии корреляции между концентрацией эозинофилов в слизистой оболочке и симптомами у пациентов с ЭоЭ [3], другие, напротив, прослеживают связь между симптомами дисфагии и анорексии/ранним насыщением и выраженностью воспалительных изменений [26]. Так, в исследовании S. S. Aceves и соавт. было показано, что базально-клеточная гиперплазия и наличие экстрацеллюлярных эозинофильных гранул коррелируют с симптомами ЭоЭ у детей [26].

Иногда диагноз ЭоЭ правомочен при выявлении 10–14 эозинофилов в поле зрения в слизистой оболочке пищевода, наличии явных клинических симптомов и других гистологических признаков [2]. Уменьшение числа эозинофилов у пациента может быть связано с приемом лекарственных препаратов по поводу сопутствующих атопических заболеваний или погрешностями проведения биопсии [2, 10]. С другой стороны, эзофагеальная эозинофилия, как уже сообщалось, может встречаться и при других заболеваниях, таких как ГЭРБ, болезнь Крона, заболевания соединительной ткани, инфекционный эзофагит (например, герпетический, кандидозный), ахалазия кардии, аллергия на лекарственные препараты, гиперэозинофильный синдром [2, 5, 12].

Новейшие эндоскопические методы диагностики

В последние годы обсуждается возможность использования некоторых новейших эндоскопических методов для диагностики ЭоЭ. Так, зондовая конфокальная лазерная эндомикроскопия с внутривенным введением флуоресцеина дает микроскопические изображения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта *in vivo* у взрослых и детей [27]. Поскольку с помощью конфокального зонда допустимо неограниченное число гистологических исследований слизистой оболочки пищевода на протяженных участках, данная методика потенциально может быть использована для диагностики эозинофильного эзофагита непосредственно во время проведения ЭГДС, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий у пациентов при повторных исследованиях [28]. В настоящее время в мировой литературе описан единственный случай диагностики ЭоЭ *in vivo* с использованием конфокальной лазерной эндомикроскопии: в эпителии пищевода 18-летнего пациента с клиническими и эндоскопическими признаками ЭоЭ были обнаружены увеличение межклеточных пространств, расширение капилляров, утечка флуоресцеина, а также мелкие клетки, морфологически похожие на эозинофилы, в межклеточных пространствах; диагноз был подтвержден данными гистологического исследования [29].

Схожая с конфокальной лазерной эндомикроскопией методика, так называемая *отражающая конфокальная эндомикроскопия*, позволяет получать спектральные кодируемые конфокальные изображения без введения контраста, но с использованием аутофлуоресцентных свойств белков эозинофильных гранул. Метод был использован для исследования *ex vivo* биоптатов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ЭоЭ [30]. Выявлена значимая корреляция между числом эозинофилов, подсчитанных с помощью отражающей эндомикроскопии и при гистологическом исследовании [30, 31].

Другая методика, способная идентифицировать эозинофилы, — *двухфотонная аутофлуоресцентная микроскопия* — также применялась для исследования биопсийных образцов [32].

Перечисленные технологии могут быть использованы в клинической практике лишь после разработки необходимых зондов, адаптированных для применения у человека.

В литературе опубликована работа о создании *видеокапсулы с миниатюрным спектральным кодирующим конфокальным микроскопом* для диагностики ЭоЭ [32]. Капсульная система состоит из удерживающего гибкого шнура и самой капсулы. Капсула может вращаться и позволяет получать круговые микроскопические изображения всего пищевода. Таким образом, ручное подтягивание капсулы в течение 30 с дает микроскопические изображения в сотнях полей зрения, что значительно больше, чем при взятии 2–6 биоптатов слизистой оболочки пищевода. *Ex vivo* исследование биопсийных образцов слизистой оболочки пищевода у пациентов с ЭоЭ показало, что устройство может идентифицировать эозинофилы. Исследователи полагают, что капсула может стать более простым и эффективным способом диагностики ЭоЭ и мониторинга лечения заболевания [32].

Эндоскопическая ультрасонография может представить данные о состоянии стенки пищевода у пациентов с ЭоЭ. Большинство авторов отмечают утолщение слизистой оболочки в проксимальной и дистальной части пищевода у детей и взрослых с ЭоЭ [2]. Так, при проведении эндоскопической ультрасонографии пищевода

у детей с ЭоЭ было обнаружено утолщение его слизистой оболочки по сравнению с пациентами, страдающими ГЭРБ, и группой контроля — 2,8 и 2,1 мм соответственно [33, 34]. При этом обнаружено, что структурные повреждения пищевода распространяются до подслизистого и мышечного слоев [31, 33].

Другие инструментальные методы диагностики

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием не рекомендовано в качестве рутинного метода при ЭоЭ, но может быть использовано для получения дополнительной информации о диаметре и протяженности сужения пищевода [2, 3].

С помощью *манометрии пищевода* можно выявить аномальную перистальтику, однако такие нарушения моторики практически не предоставляют возможности отличить ЭоЭ от ГЭРБ.

FLIP-технология (Functional Luminal Imaging Probe) предполагает использование катетера с электродами сопротивления, с помощью которых оценивают растяжимость пищевода [31]. Установлено, что уменьшение растяжимости пищевода связано с увеличением риска застревания пищи и необходимостью последующей дилатации [31], однако дальнейшие исследования этого метода должны охарактеризовать его роль в оценке функции пищевода и эффективности терапии ЭоЭ [31, 35].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее часто ЭоЭ приходится дифференцировать с ГЭРБ, для чего следует учитывать клинические данные, результаты эндоскопического и морфологического (гистологического) исследований (табл.). Должны быть исключены и заболевания, протекающие с эозинофилией пищевода.

Характерным признаком ЭоЭ в отличие от таких заболеваний, как ГЭРБ и эзофагеальная эозинофилия, разрешающихся при помощи ИПП, является персистирующая эозинофилия, которая в свою очередь не отвечает на пробную терапию ИПП в течение ≥ 2 мес [1, 6]. Для ГЭРБ характерна изжога, для ЭоЭ — дисфагия; для ГЭРБ

Таблица. Дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей

Признак	ЭоЭ	ГЭРБ
Основные клинические проявления: <ul style="list-style-type: none"> У детей раннего возраста У детей старшего возраста 	Затруднения при кормлении, регургитация, рвота Боль в эпигастрии, за грудиной; изжога, дисфагия	Срыгивания, рвота Изжога, боль в эпигастрии, отрыжка, рвота
Эпизоды вклинивания пищи	Характерны для подростков	Затруднения при глотании — редко
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% пациентов	Отягощен в некоторых случаях
Эндоскопические признаки	Изменения по всей длине пищевода Множественные циркулярные кольца Вертикальные борозды Белесоватый налет Обеднение сосудистого рисунка Стриктуры и сужение пищевода	Дистальный эзофагит Гиперемия, эрозии, язвы, пищевод Барретта
Гистологические признаки	≥ 15 эозинофилов в поле зрения Склероз собственной пластинки слизистой оболочки Эозинофильные микроабсцессы	$< 7-10$ эозинофилов Незначительная гиперплазия эпителия Дистальный эзофагит
Положительный эффект терапии ИПП	Отсутствует	Отмечается

Примечание. ИПП — ингибиторы протонной помпы.

нехарактерны эпизоды вклинивания пищи в пищевод. При ЭоЭ зачастую отмечается отягощенный аллергологический анамнез. Эндоскопические особенности ГЭРБ — наличие гиперемии, эрозий и язв преимущественно в дистальном отделе пищевода, при ЭоЭ, напротив, отмечаются проксимальное или тотальное поражение пищевода, множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды, белый экссудат, сужение, стриктуры пищевода. Гистологическими отличиями ЭоЭ от ГЭРБ является число эозинофилов в поле зрения ≥ 15 при ЭоЭ и $< 7-10$ при ГЭРБ; наличие эозинофильных микроабсцессов и склероз собственной пластинки слизистой оболочки [1, 2, 23].

Однако ЭоЭ и ГЭРБ (как эрозивная, так и неэрозивная рефлюксная болезнь, НЭРБ) не являются взаимно исключаящими диагнозами и могут обострять друг друга. ГЭРБ с повреждениями слизистой оболочки в виде эрозий и язв может ослаблять ее барьерную функцию и увеличивать риск пищевой сенсибилизации [2, 23]. Этот механизм может объяснить то, что дети с высоким риском развития ГЭРБ, например с атрезией пищевода после восстановления его просвета, имеют также угрозу развития ЭоЭ. В научной литературе описаны многочисленные случаи ЭоЭ у детей, оперированных по поводу атрезии пищевода [36, 37]. ЭоЭ может играть роль в развитии рецидивирующих стриктур анастомоза, которые плохо отвечают на баллонную дилатацию, пока не будет проведено лечение эозинофилии. Высказываются предположения о возможности предотвращения формирования стриктур при ранней диагностике и лечении эозинофильного эзофагита [36].

Другим механизмом взаимосвязи ГЭРБ и ЭоЭ является то, что пищевая аллергия может индуцировать нарушения моторики пищевода и желудка, увеличение количества расслаблений нижнего пищеводного сфинктера, провоцируя развитие ГЭРБ. К тому же воспалительный процесс при ЭоЭ может обуславливать гиперчувствительность к воздействию кислоты, что можно сравнить с НЭРБ [1].

Можно надеяться, что в дальнейшем будет разработана гистопатологическая дифференциация между ЭоЭ и ГЭРБ с помощью иммуногистохимического окрашивания интраэпителиальных мастоцитов и IgE-продуцирующих клеток. К тому же, не исключено использование измерения количества белков, выделяемых эозинофилами, в секрете слизистой оболочки [1].

К группе пациентов с ИПП-отвечающей эзофагельной эозинофилией относятся больные с жалобами на дисфагию на фоне эозинофильного воспаления слизистой оболочки пищевода, с нормальными показателями суточной внутрипищеводной pH-метрии, однако отвечающие на терапию ИПП клиническим улучшением и гистологической ремиссией. Наиболее распространенным является мнение, что ИПП-отвечающая эзофагеальная эозинофилия является вариантом ГЭРБ с более выраженной эозинофилией слизистой оболочки [2].

ЛЕЧЕНИЕ

Алгоритм обследования детей и подростков с подозрением на эозинофильный эзофагит

Алгоритм представлен в последних методических рекомендациях ESPGHAN по ведению детей с ЭоЭ [1]. Согласно алгоритму из [1], при обследовании детей и подростков с симптомами, характерными для ЭоЭ (необъяснимые другими причинами затруднения при кормлении,

рвота, застревание пищи), на первом этапе необходимо выяснить, получает ли пациент ИПП. В случае положительного ответа ребенку на фоне лечения выполняются ЭГДС и взятие биопсийного материала, при отрицательном результате — ЭГДС и биопсии из проксимальной и дистальной частей пищевода. При выявлении в биоптатах ≥ 15 эозинофилов в поле зрения детям, не получавшим ранее ИПП, назначается пробный курс лечения препаратами данной группы в течение 8 нед. В течение 2 мес ведется мониторинг симптомов.

В алгоритме сделано уточнение, что лечение ИПП может быть остановлено ранее, если не наступает улучшения у младенцев и детей раннего возраста с клинически значимыми симптомами (например, частая рвота и/или отказ от приема пищи с нарушениями развития ребенка), с целью экономии времени для постановки другого диагноза и начала лечения [1].

После пробного лечения ИПП ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода рекомендованы всем детям даже в случае исчезновения симптомов [1]. Пациенты с клиническим и гистологическим улучшением (< 15 эозинофилов в поле зрения) классифицируются как имеющие либо ГЭРБ (НЭРБ), либо ИПП-отвечающую эозинофилию пищевода или другое заболевание. При отсутствии эффекта от ИПП (≥ 15 эозинофилов в поле зрения) устанавливается диагноз «Эозинофильный эзофагит», лечение ИПП прекращают и назначают специфическую терапию. В дальнейшем лечение ИПП может быть продолжено при выявлении сопутствующей ГЭРБ [1].

Диагноз ЭоЭ может быть установлен в случае, если при первичной ЭГДС пациент уже получал адекватное лечение ИПП [1].

Необходимы дальнейшие исследования с целью подтверждения, является ли ИПП-отвечающая эозинофилия отдельным заболеванием или включает в себе подтип ЭоЭ/ГЭРБ. Возможность ИПП разрешать эзофагеальную эозинофилию связана с блокированием как секреции соляной кислоты, так и хемоаттрактанта эозинофилов — эотаксина-3, а также провоспалительных цитокинов [1, 2].

Пробное лечение ИПП необходимо для выявления детей с ИПП-отвечающей эозинофилией пищевода и ГЭРБ, у которых применение строгих диет и глюкокортикостероидов не оправдано. Оптимальная доза ИПП зависит от выбранного препарата и варьирует от 1 до 2 мг/кг массы тела в сут. Максимальная доза для взрослых составляет 20–40 мг однократно или дважды в день (в зависимости от пациента и препарата) [1].

Алгоритм обследования детей и подростков с подтвержденным эозинофильным эзофагитом

Согласно алгоритму динамического наблюдения и лечения детей с подтвержденным ЭоЭ, разработанным ESPGHAN в 2014 г. [1], у ребенка необходимо оценить аллергоанамнез и тесты к пищевым аллергенам, если они выполнялись. На основании этого проводится выбор терапевтических режимов — диета и/или стероиды [1]. Пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетическое лечение и требуют назначения лекарственной терапии. У некоторых больных могут возникнуть сезонные обострения, вызванные аэроаллергенами (включая пыльцу и грибковые аллергены). В таком случае следует попытаться выявить триггерный раздражитель и применить диетическое лечение и топические глюкокортикостероиды для предотвращения обострения [12].

На фоне лечения проводится мониторинг симптомов и выполняется повторная ЭГДС с биопсией (в среднем через 4–12 нед лечения). Если ЭГДС показывает купирование воспаления в пищеводе, то рекомендовано постепенное уменьшение дозировки препаратов и расширение диеты [1]. Повторные ЭГДС проводятся при рецидивировании симптомов или в их отсутствии по показаниям. Если воспалительные явления не купируются, то следует оценить приверженность лечению и провести терапевтическую коррекцию [1].

Принципы диетотерапии

Целью лечения ЭоЭ являются купирование симптомов и нормализация эндоскопической и гистологической картины.

Для исключения действия пищи как причинно-значимого фактора в развитии эозинофильной реакции разработаны различные элиминационные (исключающие) диеты. Известно, что эффективность элиминационной диеты у детей значительно выше, чем у взрослых [23], поэтому на современном этапе диета должна быть рекомендована всем детям с ЭоЭ.

В настоящее время у больных с ЭоЭ изучена эффективность трех диетических режимов:

- элементная диета (аминокислотная формула);
- таргетная (прицельная) элиминационная диета с исключением продуктов, вызывающих аллергическую реакцию у конкретного больного;
- эмпирическая элиминационная диета с исключением из рациона продуктов — наиболее вероятных триггеров аллергических реакций на пищу.

Наибольшее распространение при ЭоЭ получило применение эмпирической диеты с исключением 6 основных аллергенов (six-food elimination diet) — молока, сои, яиц, пшеницы, орехов, рыбы/морепродуктов [12].

Однако следует отметить, что до настоящего времени рандомизированные контролируемые исследования эффективности каждой из перечисленных выше диет не проводились.

При применении элементной диеты ребенка полностью переводят на питание смесью на основе аминокислот, в результате чего достигается полное удаление из питания пищевых аллергенов. Наиболее широко данный вид диетологического вмешательства используют у детей раннего возраста. По данным исследований, купирование клинических симптомов, таких как рвота, боль в животе и дисфагия, у детей наблюдается не ранее 8-х сут [37] (или через 2 нед [38]) от начала элементной диеты, в то время как гистологическое улучшение отмечается через 4 нед [37, 38]. После 18 нед элементной диеты полная нормализация гистологической картины, по данным С. J. Henderson и соавт., была отмечена у 96% детей, получавших аминокислотную смесь [38]. Аминокислотная формула показана младенцам со множественной пищевой аллергией, задержкой физического развития и пациентам с тяжелым течением заболевания, а также более старшим детям, которым не удается организовать элиминационную диету (или она неэффективна). Длительное применение элементной диеты ограничено из-за высокой стоимости аминокислотных смесей [1, 12].

Таргетная (прицельная) элиминационная диета подразумевает исключение из питания ребенка причинно-значимых аллергенов. Эффективность такой диеты, по данным разных авторов, варьирует от нулевой [39] до средней и высокой [38, 40]. По всей видимости,

недостаточная эффективность данного режима питания, о котором сообщает ряд авторов, связана с трудностью выявления причинно-значимых триггеров и ошибочной диагностикой, что объясняется отсутствием в настоящее время доступных в клинической практике лабораторных методов диагностики *neIgE*-опосредованной пищевой аллергии [5]. Причинно-значимый аллерген при *neIgE*-опосредованной пищевой аллергии выявляется в первую очередь на основании анализа анамнестических данных, а также по результатам элиминационной диеты и провокационных проб. При *IgE*-опосредованной форме пищевой аллергии информативными являются методы определения специфических *IgE* в крови и кожные пробы [5], однако и те, и другие имеют разные чувствительность и специфичность в отношении определенных аллергенов, что также затрудняет интерпретацию результатов этих тестов [12]. Таким образом, неэффективность таргетной (прицельной) диеты может быть связана с неточной диагностикой, а также с наличием у пациента с ЭоЭ множественной пищевой аллергии (не все триггерные факторы были исключены из питания).

Поскольку белок коровьего молока является наиболее частым аллергеном у младенцев и детей в возрасте до 3 лет [5], целесообразным в этой возрастной группе является исключение из питания продуктов, содержащих эти белки, независимо от результатов определения специфических *IgE* и кожных тестов [1].

Как уже отмечалось выше, среди эмпирических режимов питания наибольшее распространение при ЭоЭ получила диета с исключением 6 основных аллергенов. Ее эффективность, по данным разных авторов, варьирует от 53 до 74% [1, 12]: из питания исключаются продукты, чаще других дающие аллергические реакции на пищу [5], так называемая большая восьмерка пищевых аллергенов.

Назначение любой элиминационной диеты требует полной коррекции рациона по калорийности, основным нутриентам, а также витаминам и микронутриентам [1]. Оптимальная длительность диет для достижения ремиссии ЭоЭ неизвестна. Согласно разработанному алгоритму ведения детей с ЭоЭ, диетическое лечение в течение 4–12 нед должно применяться у всех детей с ЭоЭ [1]. В случае аминокислотной диеты повторная ЭГДС может быть предпринята через 4 нед от начала лечения, при «прицельной» и эмпирической — через 8–12 нед. Следует помнить о более быстром наступлении клинической ремиссии, чем гистологической. В случае достижения гистологической ремиссии расширение диеты начинается с менее аллергенных продуктов.

Однако, если рассматривать ЭоЭ как одну из форм пищевой аллергии [5], то, в соответствии с существующими международными [5, 41, 42] и отечественными [43] согласительными документами по ведению больных с пищевой аллергией, минимальная продолжительность элиминационной диеты с исключением из питания причинно-значимых аллергенов, должна составлять не менее 6 мес, при тяжелых реакциях на пищу — 12 мес. В дальнейшем, во избежание неоправданных ограничений в питании, целесообразность диеты должна оцениваться каждые 6–12 мес на основании провокационных проб или диагностического введения продукта [43]. При отсутствии эндоскопического и гистологического улучшения оценивают приверженность к терапии, проводят дополнительную диагностику и исключают другие пищевые аллергены или начинают лекарственную терапию [1].

Медикаментозная терапия детей с эозинофильным эзофагитом

Алгоритм динамического наблюдения и лечения детей с подтвержденным ЭоЭ разработан ESPGHAN в 2014 г. [1]. Согласно алгоритму, у ребенка с подтвержденным диагнозом ЭоЭ необходимо оценить аллергоанамнез и тесты к пищевым аллергенам, если они выполнялись. На основании этого проводится выбор терапевтических режимов: диета и/или глюкокортикостероиды (рис.) [1]. Пациенты без отягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетическое лечение и требуют назначения лекарственной терапии. У некоторых больных могут возникать сезонные обострения, вызванные аэроаллергенами (включая пыльцу и грибковые аллергены). В таком случае следует попытаться выявить триггерный аэроаллерген, и применять диетическое лечение и топические кортикостероиды для предотвращения обострения [11].

Согласно алгоритму динамического наблюдения и лечения детей с ЭоЭ [1], на фоне лечения проводится мониторинг симптомов и выполняется повторная ЭГДС с биопсией (в среднем через 4–12 нед лечения). Если ЭГДС показывает купирование воспаления в пищеводе, то рекомендовано постепенное уменьшение дозировки препаратов и расширение диеты [1]. Повторные ЭГДС проводятся при рецидивировании симптомов или по показаниям при отсутствии симптомов. Если воспалительные явления не купируются, то следует оценить приверженность терапии и провести адаптивное лечение [1].

Топические и системные глюкокортикостероиды показали высокую эффективность в достижении ремиссии ЭоЭ у детей и взрослых. Потенциальная токсичность длительного применения системных глюкокортикостероидов, таких как флутиказона пропионат (схема «впрыск–глоток») и будесонид (густая суспензия), привела к использованию топических глюкокортикостероидов с нарушением предписаний утвержденной инструкции (off-label) [1, 2].

Высокая эффективность глюкокортикостероидов в терапии ЭоЭ обусловлена их выраженной способностью подавлять синтез факторов роста эозинофилов (IL 5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора), хемоаттрактантов (эотаксин-3), а также вызывать апоптоз эозинофилов [2].

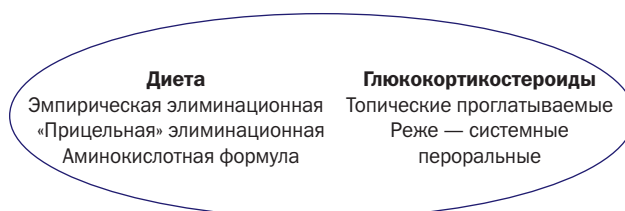
Топические глюкокортикостероиды являются препаратами первой линии после пробного лечения ИПП, хорошо переносятся; их основными побочными эффектами являются кандидоз и герпетическая инфекция полости рта и пищевода [12, 15].

Флутиказона пропионат назначают детям в дозе от 88 до 440 мкг от 2 до 4 раз/сут до максимальной дозы у взрослых (440–880 мкг дважды в сут) по схеме «впрыск–глоток». Аэрозоль, не вдыхая, распыляют в ротовую полость. Лекарство попадает в пищевод со слюной, оказывая местный противовоспалительный эффект. После приема топических стероидов не рекомендуется принимать пищу и пить в течение 30 мин [1, 2, 14].

Будесонид (густая суспензия) готовится путем смешивания жидкого раствора будесонида (1 мг/2 мл), используемого для ингаляций через небулайзер, и 5 г сукралозы. Рекомендованная доза будесонида, разделенная на 2 приема, составляет 1 мг ежедневно для детей младше 10 лет, 2 мг ежедневно для более старших детей и взрослых. При отсутствии ответа доза может быть увеличена до 2,8 мг у детей и до 4 мг у взрослых [1].

Топические глюкокортикостероиды применяют в течение 4–12 нед. Дозировку данных препаратов можно

Рис. Методы лечения детей с подтвержденным ЭоЭ



снижать после достижения клинической и гистологической ремиссии, отмеченной при повторной ЭГДС. Затем необходима поддерживающая терапия, поскольку отмена этих препаратов, так же как и системных глюкокортикостероидов, в течение 4–9 мес приводит к рецидиву заболевания в 88–94% случаев [1]. В качестве поддерживающей терапии у взрослых пациентов с ЭоЭ возможно применение низких доз (0,25 мг дважды в день) будесонида в течение 50 нед [2, 12]. У детей оптимальный режим поддерживающей терапии до настоящего времени неизвестен.

Системное применение кортикостероидов имеет строгие показания: тяжелая дисфагия, застревание пищи, дегидратация, потеря веса, стриктуры пищевода [1]. Используются преднизолон/метилпреднизолон *per os* в дозировке 1 мг/кг в сут. В связи с побочными эффектами и высокой (у 90%) вероятностью рецидива после отмены длительное применение системных глюкокортикостероидов при ЭоЭ не рекомендовано [1, 14].

Другие препараты, такие как кромогликат натрия, антилейкотриены, иммуномодуляторы и биологические добавки, не рекомендованы для лечения детей с ЭоЭ в связи с их низкой эффективностью [1]. Потенциальные терапевтические возможности в лечении ЭоЭ, которые оправдывают проведение исследований, включают применение моноклональных антител к IL 5 [1, 10].

Большинство исследований по эффективности дилатации пищевода как метода лечения ЭоЭ проведено у взрослых пациентов [3, 15]. Дилатация может быть использована у пациентов с тяжелой дисфагией, вызванной значительным сужением пищевода, при отсутствии успеха медикаментозной терапии. В исследовании C. Robles-Medrand и соавт. баллонная дилатация (среднее число сеансов — 3) с хорошим результатом была предпринята у 4 из 13 участников со стриктурами [44]. В исследованиях у взрослых пациентов были показаны эффективность и безопасность различных методов дилатации пищевода — бужирование по струне-проводнику и без такового, баллонная дилатация [15]. Дилатация пищевода должна проводиться после или на фоне диетической и медикаментозной терапии, после снижения активности воспалительного процесса [1, 2].

ПРОГНОЗ

ЭоЭ является хроническим заболеванием, поэтому у большинства педиатрических пациентов сохраняется во взрослом возрасте, не трансформируясь, однако, в другие гастроинтестинальные заболевания (гиперэозинофильный синдром, предраковые изменения слизистой оболочки пищевода). Воспалительный процесс не распространяется за пределы пищевода (в желудок или двенадцатиперстную кишку) [2, 45].

Наибольшая длительность наблюдения детей с ЭоЭ составила 15 лет [46]. Авторами исследования было сде-

лено заключение, что эзофагеальная эозинофилия ассоциирована со снижением качества жизни и сохранением симптомов в течение 15 лет (преимущественно дисфагия и эпизоды застревания пищи). Эпизоды обтурации просвета пищевода пищей отмечались у 40% взрослых пациентов с дебютом ЭоЭ в детстве (чаще, чем у пациентов с хроническим эзофагитом). У 14% взрослых пациентов отмечались стриктуры пищевода, потребовавшие эндоскопической дилатации. Было отмечено, что пациенты с пищевой аллергией, атопией и высокими значениями эозинофилии пищевода имеют более высокий риск развития симптомов застревания пищи и сохранения гастроинтестинальных проявлений [46].

Перспективы в диагностике и лечении детей с эозинофильным эзофагитом

В настоящее время происходит накопление опыта ведения больных с ЭоЭ. Остается много нерешенных вопросов для дальнейших исследований, касающихся развития и течения эозинофильного эзофагита в детском возрасте. По всей видимости, должны быть определены фенотипы заболевания и их связь с ответом на терапию и прогнозом. Также представляет интерес естественное течение заболевания, особенно возможность развития фиброза стенки пищевода. Необходимо дальнейшее совершенствование методик идентификации потенциально значимых аэро- и пищевых аллергенов. Выявление специфических воспалительных медиаторов в ходе новых исследований позволит подтверждать диагноз и проводить мониторинг эффективности лечения неинвазивными методиками.

Остаются неясными длительность терапии, а также роль поддерживающей терапии в прогнозе заболевания. Требуется разработка новых методов лечения при длительно текущем ЭоЭ, резистентном к терапии [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1.
2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. — М.: АИСПИ РАН; 2013. — 80 с. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. *Eozinofil'nyi ezofagit. Uchebnoe posobie dlya vrachei.* Moscow: OOO «AISP I RAN»; 2013. 80 p. (In Russ).]
3. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3–20.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
4. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679–692;quiz693. doi: 10.1038/ajg.2013.71.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
6. Teoh T, Chan ES, Avinashi V, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children. *Can Fam Physician.* 2015;61(8):687–690.
7. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351(9):940–941. doi: 10.1056/nejm200408263510924.
8. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(10):1055–1061. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в связи с увеличением числа случаев гастроэнтерологических и аллергических болезней у детей актуальность изучения ЭоЭ, дебютирующего преимущественно в детском возрасте, не вызывает сомнений. Согласно современным методическим рекомендациям по ведению детей с ЭоЭ, постановка диагноза должна быть основана на учете клинических симптомов, эндоскопических изменений в пищеводе и наличии эозинофилии слизистой оболочки пищевода по данным гистологического исследования. Диагностические критерии ЭоЭ хорошо изучены. Однако в детском возрасте сложность диагностики связана с необходимостью проведения множественных биопсий слизистой оболочки пищевода. Лечение детей с ЭоЭ еще недостаточно разработано. Выбор лекарственных средств тоже невелик. Требуются отработка тактики лечения, уточнение необходимых дозировок и длительности применения препаратов у детей с ЭоЭ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

- Т.Н. Будкина** <http://orcid.org/0000-0002-7379-7298>
И.С. Садиков <http://orcid.org/0000-0002-3432-5140>
С.Г. Макарова <http://orcid.org/0000-0002-3056-403X>
М.М. Лохматов <http://orcid.org/0000-0002-8305-7592>
А.В. Суржик <http://orcid.org/0000-0002-4718-5888>
О.А. Ерешко <http://orcid.org/0000-0002-1650-652X>

9. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1198–1206. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00885-2.
10. Iwanczak B, Janczyk W, Ryzko J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):151–157. doi: 10.2478/v10039-011-0038-7.
11. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., и др. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2012. — Т. 22. — № 1. — С. 71–81. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Kaibysheva VO, et al. *Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nablyudeniya.* Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2012;22(1):71–81. (In Russ).]
12. Papadopoulos A, Dias JA. Eosinophilic esophagitis: an emerging disease in childhood — review of diagnostic and management strategies. *Front Pediatr.* 2014;2:129. doi: 10.3389/fped.2014.00129.
13. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1640–1648. doi: 10.1056/nejmra1502863.
14. Новик Г.А., Ткаченко М.А. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у детей // *Лечащий врач.* — 2012. — № 1. — С. 16–25. [Novik GA, Tkachenko MA. Gastrointestinal'nye proyavleniya pishchevoi allergii u detei. *Practitioner.* 2012;(1):16–25. (In Russ).]
15. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, et al. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):150–158. doi: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
16. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(5):1084–1092.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.021.

17. Akar HH, Sevinc E, Akgun H, et al. Eosinophilic esophagitis in a girl with pollen allergy who showed trachealization. *Turk J Gastroenterol.* 2015;26(1):69–70. doi: 10.5152/tjg.2015.6139.
18. Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(4):509–515. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04199.x.
19. Охотникова Е.Н. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей // *Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія*. — 2013. — №2. — С. 5–13. [Okhotnikova EN. Gastrointestinal'naya pishchevaya allergiya u detei. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya.* 2013;(2):5–13. (In Russ).]
20. Hill CA, Ramakrishna J, Fracchia MS, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in children with refractory aerodigestive symptoms. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(9):903–906. doi: 10.1001/jamaoto.2013.4171.
21. Януль А.Н., Горохов С.С., Витковская О.Б. Актуальная форма поражения пищевода — эозинофильный эзофагит / Сб. статей I Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине». — Гомель; 2011. [Yanul' AN, Gorokhov SS, Vitkovskaya OB. Aktual'naya forma porazheniya pishchevoda — eozinofil'nyi ezofagit. *Proceedings of I Respublikanskoi nauchno-prakticheskoi molodezhnoi konferentsii «Dekabr'skie chteniya. Infektsii v meditsine».* Gomel; 2011. (In Russ).]
22. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol.* 2013;48(1):81–85. doi: 10.1007/s00535-012-0608-x.
23. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Клинические рекомендации*. — М.: Российская гастроэнтерологическая ассоциация; 2014. — 23 с. [Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, et al. *Gastroezofageal'naya refluksnaya bolezni'. Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow: Rossiiskaya Gastroenterologicheskaya Assotsiatsiya; 2014. 23 p. (In Russ).]
24. Иванова Е.В., Щеголева Н.Н., Михалева Л.М., и др. Эозинофильный эзофагит: диагностические критерии и клинический пример. Тезисы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы эндоскопии». М.; 2012. [Ivanova EV, Shchegoleva NN, Mikhaleva LM, et al. Eozinofil'nyi ezofagit: diagnosticheskie kriterii i klinicheskii primer. *Proceedings of II Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye voprosy endoskopii».* Moscow; 2012. (In Russ).] Доступно по: <http://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru.html>. Ссылка доступна на 15.06.2016.
25. Городиловская М.И. Эозинофильный эзофагит в структуре воспалительных заболеваний пищевода у детей школьного возраста // *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. — 2014. — №9–10. — С. 77–80. [Horodylovskaya MI. Eosinophilic esophagitis in structure of esophageal inflammatory diseases in schoolchildren. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2014;(9–10):77–80. (In Russ).]
26. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41(3):252–256. doi: 10.1097/01.mcg.0000212639.52359.f1.
27. Шавров А.А. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике болезней верхнего отдела пищеварительного тракта у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 25 с. [Shavrov AA. *Konfokal'naya lazernaya endomikroskopiya v diagnostike boleznei verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u detei.* [dissertation abstract] Moscow; 2015. 25 p. (In Russ).]
28. Шавров А.А. (мл.), Шавров А.А., Харитонов А.И., и др. Конфокальная лазерная эндомикроскопия пищеварительного тракта: история развития, проблемы и перспективы у детей // *Вестник РАМН*. — 2014. — Т.69. — №11–12. — С. 60–66. [Shavrov AA (Jr.), Shavrov AA, Kharitonova AY, et al. Confocal laser endomicroscopy of gastrointestinal tract: history, problems and perspectives in children. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2014;69(11–12):60–66. (In Russ).] doi:10.15690/vramn.v69i11-12.1184.
29. Neumann H, Vieth M, Atreya R, et al. First description of eosinophilic esophagitis using confocal laser endomicroscopy (with video). *Endoscopy.* 2011;43(Suppl 2):E66. doi: 10.1055/s-0030-1255904.
30. Yoo H, Kang D, Katz AJ, et al. Reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eosinophilic esophagitis: a pilot study conducted on biopsy specimens. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(5):992–1000. doi: 10.1016/j.gie.2011.07.020.
31. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis.* 2014;32(1–2):78–83. doi: 10.1159/000357014.
32. Tabatabaei N, Kang D, Wu T, et al. Tethered confocal endomicroscopy capsule for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis. *Biomed Opt Express.* 2013;5(1):197–207. doi: 10.1364/BOE.5.000197.
33. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE, et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic «allergic» esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(1):30–36. doi: 10.1067/mge.2003.33.
34. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(9):1029–1035. doi: 10.3109/00365521.2010.487917.
35. Садиков И.С., Мачарадзе Д.Ш., Хомерики С.Г. Особенности диагностики эозинофильного эзофагита // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — № 2 (114). — С. 52–59. [Sadikov IS, Macaradze DSh, Homeriki SG. Eosinophilic esophagitis diagnostic features. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2015;(2(114)):52–59. (In Russ).]
36. Kassabian S, Baez-Socorro V, Sferra T, Garcia R. Eosinophilic esophagitis in patients with esophageal atresia and chronic dysphagia. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47):18038–18043. doi: 10.3748/wjg.v20.i47.18038.
37. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(4):777–782. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.
38. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1570–1578. doi: 10.1016/j.jaci.2012.03.023.
39. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology.* 2002;122(5):1216–1225. doi: 10.1053/gast.2002.32998.
40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95(4):336–343. doi: 10.1016/S1081-1206(10)61151-9.
41. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(2):221–229. doi: 10.1097/MPG.0b013e31825c9482.
42. Flocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(Suppl 21):1–125. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x.
43. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Новик Г.А., и др. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. Клинические рекомендации Союза педиатров России. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 52 с. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Novik GA, et al. *Protokol vedeniya detei s pishchevoi allergiei. Klinicheskie rekomendatsii Soyuza pediatrov Rossii.* Moscow: Pediatr; 2016. 52 p. (In Russ).]
44. Robles-Medrand C, Villard F, le Gall C, et al. Severe dysphagia in children with eosinophilic esophagitis and esophageal stricture: an indication for balloon dilation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(5):516–520. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181b66dbd.
45. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(1):30–36. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181788282.
46. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, et al. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):132–138. doi: 10.1016/j.jaci.2011.05.006.