

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ У ДЕТЕЙ

Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Волкова Н.Л., Шилова Е.В., Иванов Г.В., Лопатина Л.В.

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Детская городская клиническая больница №5 им.Н.Ф.Филатова

Эозинофильные заболевания ЖКТ (ЭЗ-ЖКТ) – это формы гастроинтестинальной аллергии, протекающие с преимущественно эозинофильным воспалением различных отделов ЖКТ. Большинство пациентов с эозинофильными заболеваниями ЖКТ – взрослые, подростки и дети старшего возраста, хотя заболевания встречаются в любом возрасте, в том числе у детей до 1 г. Примерно у 30–40% больных в сыворотке крови обнаруживают невысокие концентрации специфических IgE. В связи с этим, ЭЗ-ЖКТ классифицируют как заболевания со смешанным механизмом, IgE- и не-IgE-опосредованным. Клинически для ЭЗ-ЖКТ характерно отсроченное развитие симптомов и отсутствие типичных для реактивного механизма проявлений со стороны кожи и респираторной системы.

При ЭЗ-ЖКТ болезнь может поражать любые отделы ЖКТ, как изолированно, так и сочетанно. Поэтому в современной классификации различают **первичные ЭЗ-ЖКТ** по основному вовлеченному органу [1]:

- эозинофильный эзофагит
- эозинофильный гастрит
- эозинофильный гастроэнтерит
- эозинофильный колит

В слизистой оболочке ЖКТ эозинофилы могут обнаруживаться при воспалительных реакциях вследствие различных причин и являются неспецифическим признаком хронического воспаления. Поэтому очень важно перед постановкой диагноза эозинофильного желудочно-кишечного заболевания исключить другие возможные причины **вторичной** эозинофилии [2]:

- Паразитарные инвазии (лямблиоз, изоспороз, гельминтозы)
- Системные воспалительные заболевания (ВЗК, диффузные заболевания соединительной ткани, васкулиты)
- Первичный гиперэозинофильный синдром
- Лекарственное воздействие (напроксен, клозапин, рифампицин, препараты золота)

Эозинофильный гастрит (ЭГ), эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ) и эозинофильный колит (ЭК), по данным литературы, имеют распространенность

соответственно 6,3, 8,4 и 3,3 на 100 000 человек. У детей распространенность составляет 4,4, 10,7 и 4,3 на 100 000 соответственно [3]. Для сравнения, у эозинофильного эзофагита (ЭЭ) распространенность выше и составляет 1/2000 детей.

Наиболее раннее описание серии пациентов с различными абдоминальными симптомами и интестинальной эозинофилией принадлежит немецкому хирургу R. Kaijser в 1937 г. В 1970 г. N.C. Klein et al. выделил несколько типов интестинальной эозинофилии в зависимости от максимально вовлеченного в воспалительный процесс слоя: слизистый, мышечный и серозный (табл. 1) [4].

Эозинофилы в небольшом количестве в норме присутствуют в слизистой оболочке ЖКТ, выполняя физиологические функции, прежде всего – регенерации. Однако при активации они оказывают повреждающее действие на ткани, поддерживая воспаление и способствуя формированию фиброза (табл. 2).

Эозинофильное воспаление приводит к структурным изменениям, известным как ремоделирование. Наиболее клинически значимый элемент этого феномена – гипертрофия гладких мышц с субэпителиальным отложением коллагена, что приводит к сужению просвета органа. Этот процесс был продемонстрирован у больных бронхиальной астмой в бронхах и больных эозинофильным эзофагитом в пищеводе [5,6]. Этим объясняется как нарушение моторики ЖКТ, так и формирование стриктур и обструктивных осложнений при ЭЗ-ЖКТ. Фиброз стромы, который нередко обнаруживают при гистологическом исследовании биоптатов больных ЭЗ-ЖКТ, также имеет прямое отношение к эозинофилам. Главный базовый белок эозинофилов повышает экспрессию гена FGF-9, который усиливает пролиферативные процессы в ткани. Эозинофилы также продуцируют большое количество CCL18 – это хемокин 2 типа, участвующий в фиброзном ремоделировании через пролиферацию фибробластов и отложение коллагена [59]. Однако в наибольшей степени доказана роль TGF- β в усилении фиброзного ремоделирования, экспрессия которого усилена при ЭЗ-ЖКТ как у детей, так и у взрослых [5, 7, 8, 9].

Таблица 1. Признаки эозинофильных форм заболеваний ЖКТ в зависимости от глубины поражения

| Форма | Частота | Глубина поражения | Поражаемые органы | Ведущие симптомы | Признаки (эндоскопические и лучевые) |
|-----------|---------|--|--------------------------------|---|--|
| Слизистая | 45-80% | Слизистая оболочка и подслизистый слой | Пищевод, желудок, кишечник | Боли в животе, потеря веса, диарея, рвота, мальабсорбция, дефицит Fe, экссудативная энтеропатия | Гиперемия, отек, утолщение складок, эрозии, язвы |
| Мышечная | 12-30% | Мышечный слой | Пищевод, желудок, тонкая кишка | Тошнота, рвота, дисфагия, боли в животе, пилоростеноз или кишечная непроходимость | Стриктуры, ригидность, дисмоторика и обструкция |
| Серозная | 12-39% | Серозная и субсерозная оболочка | Кишечник | Асцит и перитонит | Эозинофильный асцит, перфорация тонкой кишки |

В настоящее время установлены нормативы допустимого количества эозинофилов в различных органах пищеварения у детей и взрослых (табл. 3). и критерии ЭЗ-ЖКТ, которые устанавливают по количеству эозинофилов в п/зр при б/у, а также по наличию скопления эозинофилов в сочетании с отеком, которые обычно вовлекают подслизистый и любые другие слои стенки органа. Важны признаки дегрануляции эозинофилов, признаки эозинофильного криптита

и фиброза, которые считаются безусловными признаками эозинофильного поражения. В пищеводе эозинофилы в норме отсутствуют, в желудке, как в теле, так и в антральном отделе, а также в проксимальных отделах тонкой кишки есть в небольшом количестве (до 10–20 в п/з), в подвздошной и толстой кишке их число может достигать до 25 в п/з. Но строгая верхняя граница нормы установлена только для пищевода – 15 в п/з при б/у. Для остальных отделов

Таблица 2. Биологические эффекты эозинофилов при патологии

| Класс | Примеры | Биологические эффекты |
|--------------------|--|--|
| Ферменты | Эозинофильная пероксидаза | Токсическое воздействие на «мишени» Триггеры высвобождения гистамина из тучных клеток |
| | Эозинофильная коллагеназа | Ремоделирует матрикс соединительной ткани |
| Токсичный белок | Основной белок | Токсичен к паразитам, триггер высвобождения гистамина |
| | Эозинофильный катионный белок | Токсичен к паразитарным клеткам |
| | Эозинофильный нейротоксин | Нейротоксичен |
| Цитокины | IL-3, IL-5, GM-CSF | Повышают продукцию эозинофилов в костном мозге, активируют эозинофилы |
| Хемокины | CXCL8 (IL-8) | Хемотаксис нейтрофилов |
| Лейкотриены | C4, D4, E4 | <ul style="list-style-type: none"> Усиливают сокращения гладких мышц Повышают проницаемость сосудов Повышают секрецию слизи |
| Липидные медиаторы | Тромбоцитарный активирующий фактор (ТАФ) | Активирует тромбоциты, эозинофилы, нейтрофилы |

Таблица 3. Количество эозинофилов, гистологические признаки и симптомы ЭЗ-ЖКТ

| Орган | Среднее количество Эоз в норме (п/з б/у) | Минимальное количество Эоз для диагноза | Гистологические изменения | Клинические проявления |
|-------------------|--|---|--|---|
| Пищевод | Менее 5 Эоз | 15 и более в эпителиальном слое | Удлинение сосочков и гиперплазия базального слоя с Эоз инфильтрацией l.propria и m.mucosa | Дисфагия, ГЭРБ-подобные симптомы |
| Желудок | Менее 10 Эоз в l. propria, отсутствие межэпителиальных Эоз | >30 в 5 п/зр или > 70 в 3 п/зр | Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция Эоз | Боли, тяжесть в эпигастрии, тошнота, рвота, кровотечение, возможен илоростеноз |
| 12-перстная кишка | 10–20 Эоз в l. propria, единичные межэпителиальные Эоз | >50 | Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция Эоз, криптид. Эоз нфильтрация l.propria, мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя | Боли в животе, диарея, потеря веса, мальабсорбция, возможны пилоростеноз, перфорация и асцит. |
| Подвздошная кишка | 8–20 Эоз в l. propria, единичные межэпителиальные Эоз | >55 | Скопления эозинофилов на поверхности, отек, дегрануляция Эоз, криптид. Эоз нфильтрация l.propria, мышечного или серозного слоя. Гипертрофия мышечного слоя | Боли в животе, возможна перфорация или обструкция тонкой кишки, возможен асцит. |
| Толстая кишка | 15–30 Эоз | >100 в правых отделах, > 80 в поперечной и нисходящей ободочной кишке, > 60 в ректосигмоидном отделе. | Эоз и лимфоцитарная инфильтрация l.propria, межэпителиальные Эоз, Эоз в криптах | Диарея, кровь в стуле, боли в животе, запоры |

условно взята цифра в 2 раза большая нормальных показателей, но, возможно, она в дальнейшем будет уточнена (табл. 3).

Примерно три четверти больных с ЭЗ-ЖКТ имеют ту или иную сопутствующую atopическую патологию: бронхиальную астму, аллергический ринит, дерматит, отягощенную наследственность по atopии или отмечали аллергические реакции на лекарства. Установлен ряд генов, которые контролируют функции тучных клеток, активацию и рекрутинг эозинофилов, они, вероятно, могут предрасполагать к развитию ЭЗ-ЖКТ: это гены, контролирующие образование и функции эотаксина-3 (CCL26), карбоксипептидазы-A3 (CPA3), триптазы (TPSAB1) и высоко аффинного рецептора IgE (FcεRI) [10].

Предполагается, что ЭЗ-ЖКТ могут иметь IgE и не-IgE-опосредованные иммунные механизмы. Вероятно, пациенты имеют измененный иммунный ответ на пищевые или внешние аллергены, которые могут различаться в зависимости от демографии, геогра-

фического положения или времени года [11]. Общий механизм, свойственный ЭЗ-ЖКТ, предполагает, что эотаксин – селективный хемокин, регулирующий миграцию эозинофилов, связывается с рецептором хемокинов CCR3 на поверхности эозинофилов, что приводит к дальнейшей активации цитокинов, включая интерлейкины IL-3, IL-5 и IL-13 (4). У сенсibilизированных мышей после приема пищевых антигенов развивается эозинофильное воспаление пищевода, желудка и тонкой кишки именно через передачу сигналов, опосредованную эотаксином-2 или -3 [12].

Torrente и соавторы [12] обнаружили, что у пациентов с ЭК плотность CD3+-клеток, интраэпителиальных лимфоцитов, несущих эотаксин-2, и IgE-продуцирующих клеток в собственной пластинке выше, чем у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). У пациентов с ЭК было большее количество дегранулирующих эозинофилов и тучных клеток, а также повышенные концентрации триптазы и IgE вблизи нервов и нейронов

энтеральной нервной системы (ЭНС), по сравнению с пациентами с ВЗК или здоровыми людьми. Эти изменения при ЭГ приводят к повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника, нарушению моторики и висцеральной гипералгезии.

STAT-6-опосредованные иммунные механизмы также вовлечены в аллергическое эозинофильное воспаление кишечника, что было показано у мышей [13]. Передача сигналов STAT-6 приводит к выработке IL-4 и IL-13 Th-2-лимфоцитами. В отличие от обычных мышей, STAT -/- мыши не развивают диарею, кишечную эозинофилию и не продуцируют цитокины Th-2 или антитела IgE при стимуляции оральным овалбумином.

Роль высвобождения лейкотриенов из тучных клеток обсуждалась в механизме ЭЭ и требует дальнейшего изучения при других ЭГИЗ [14]. Аллергены связываются с рецептором IgE на тучных клетках и базофилах, что приводит к активации клеток и высвобождению медиаторов воспаления, включая IL-13, который участвует в привлечении в ткани эозинофилов [15, 16]. Тучные клетки могут также увеличивать кишечную проницаемость. У пациентов с ЭГЭ и экссудативной энтеропатией количество тучных клеток в слизистой оболочке выше, чем у пациентов без неё [17]. Понимание этих молекулярных механизмов может помочь в дальнейшем в разработке новых видов терапии в соответствии с этими мишенями.

Эозинофильный гастрит (ЭГ) – редкая патология, но также как ЭЭ, имеющая тенденцию к росту. Распространенность ЭГ увеличивается с возрастом, будучи самой высокой в 7-м десятилетии жизни, но мы наблюдали несколько случаев у детей раннего возраста, 2 из которых приведены ниже.

До сих пор остается не ясным, насколько сходны механизмы разных ЭЗ-ЖКТ. С целью выяснения, является патогенетический механизм ЭГ схожим с ЭЭ японские исследователи Shodal с соавт. в 2014 году выполнен транскриптомный анализ образцов биопсии слизистой оболочки желудка (СОЖ) детей с ЭГ и сравнили с идентифицированным геномным материалом и данными детей с ЭЭ [18]. Из 2282 транскриптов, составляющих связанную с ЭГ генную сигнатуру, 58, включая эотаксин-3, были идентифицированы как типичные гены пациентов с ЭЭ. На основании результатов был сделан вывод, что эотаксин-3 играет решающую роль в патогенезе ЭГ, также, как и при ЭЭ. Но 97,5% генетической сигнатуры, которая была определена у пациентов с ЭГ отличалась от ранее выявленной у детей с ЭЭ. Предполагается,

что в патогенезе ЭГ и ЭЭ могут участвовать как общие, так и различные механизмы, поэтому у части детей ЭЭ может сочетаться с ЭГ, у других – наблюдаться в виде изолированного поражения. Все наблюдаемые нами дети с ЭГ имели только одну локализацию эозинофильного поражения – в желудке. Исследование Caldwell с соавторами [19] показало, что только 7% транскриптома больных ЭГ являлось идентичным с транскриптомом ЭЭ. Наблюдалось значительное увеличение транскриптов, специфичных для IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, CCL26 и тучных клеток, и снижение транскриптов IL-33. Наиболее часто при ЭГ были повышены транскрипты CCL26 (эотаксин-3) в 24,7 раз, DUOXA2 в 13.2 раз, CDH26 (кадерин 26) в 12,3 раз, CLC (белок Чаркот-Лейдена) в 9,6 раз, ITLN1 (интелектин 1) в 9,1 раз и CCL18 (хемокин CC-лиганд 18) в 8,8 раз [20].

ЭГ может манифестировать абдоминальной болью, в том числе, сильной и внезапной (по типу «острого» живота), рвотой [21]. Приступ обычно провоцируется приемом аллергена, но при регулярном поступлении рвоты могут повторяться, может быть рвота с кровью, «кофейной гущей».

Эндоскопическая картина ЭГ вариабельна, изменения могут быть диффузными или локальными. В ряде случаев визуально не обнаруживается изменений слизистой оболочки, но гистологически выявляют признаки эозинофильного воспаления, что подтверждает диагноз ЭЭ. Чаще при эндоскопии можно видеть отек, ранимость слизистой оболочки, нередко видны мелкие геморрагические эрозии. Возможно локальное утолщение складок, напоминающее болезнь Менетрие, локальная гиперемия, иногда четко очерченная – вплоть до багровой окраски в области этих утолщенных складок. Реже в желудке обнаруживают более крупные эрозии и язвы, которые не поддаются обычной антисекреторной или эрадикационной терапии. Кровопотеря из язв и даже из мелких множественных эрозий может быть весьма значимой и приводит к анемизации. В редких случаях при глубоком поражении мышечной пластинки ЭГ может осложняться формированием пилоростеноза.

ПРИВОДИМ 2 КЛИНИЧЕСКИХ ПРИМЕРА ЭГ У ДЕТЕЙ, НАБЛЮДАВШИХСЯ НАМИ

Клинический пример № 1:

Девочка А., 1г. 2 мес. В течение месяца у ребенка наблюдались запоры, по поводу которых мать самостоятельно давала девочке льняное масло. На 7

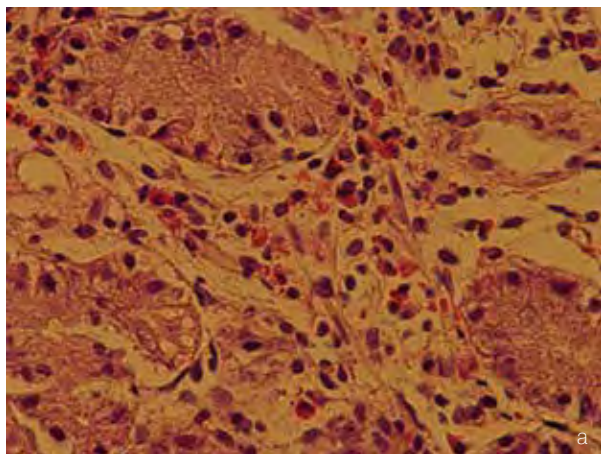


Рис. 1. Эндоскопия. Геморрагический гастрит

дней его приема рвота «кофейной гущей», экстренно госпитализирована в больницу. При поступлении черный стул, состояние тяжелое, бледная, вялая. В крови Нв=33 г/л, коагулограмма без патологии, Тр =328х10⁹. ЭГДС – в просвете желудка остатки старой крови, источник кровотечения не найден.

Получила 2 трансфузии Эр-массы, показатели крови улучшились. Выписана домой.

Через 1 мес. черный стул, вновь поступила в ту же больницу, Нв=61 г/л, на ФГДС вновь остатки старой крови, источник кровотечения не найден. Сделана ангиография и лапароскопия – патологии не выявлено. В связи с сохранением анемии и черным стулом переведена в СПбГПМУ, вновь проведена ЭГДС: при осмотре желудка на стенках тела и дна сгустки свежей крови. Слизистая бледная, отечная. Патологических образований не выявлено. При отмывании слизистой тела и дна желудка отмечено диффузное «просачивание» крови с обширных участков слизистой («плачущий кровью желудок»). Локальных источников кровотечения не выявлено.



Заключение – эндоскопическая картина соответствует геморрагическому гастриту (рис.1.)

В ан. крови: Нв=73 г/л, Тр = 365х10⁹, о.белок =50 г/л, IgE в норме.

Девочка от 2 беременности, роды – в срок, Апгар – 9, родилась 3350 гр/50см, на грудном вскармливании до 1 года 1 мес. Прикормы с 7 месяцев. Периодические высыпания на коже с 4 месяцев (мать диету не соблюдала), с момента введения прикормов усиление высыпаний, учащение стула, затем высыпания прошли, после года появились запоры.

Иммуногистохимия: обнаружен IgE в слизистой оболочке желудка.

Дегрануляция тучных клеток (ДТК): (+) с белком коровьего молока (БКМ), пшеницей, курицей, яйцом.

Гистологически в биоптатах из желудка увеличено количество эозинофилов более 30 в п/зр (рис. 2).

На гипоаллергенной диете с исключением БКМ, яиц, курицы, пшеницы состояние нормализовалось, повторных кровотечений не было.

Через год повторная эндоскопия и гистология – без патологии.

Клинический пример № 2:

Мальчик А., 1г 7 мес. поступил в больницу экстренно с жалобами на рвоту «кофейной гущей», слабость. При поступлении Нв=27 г/л, коагулограмма в норме, тромбоциты 430тыс., лейкоцитарная формула в норме, эозинофилы в норме. При экстренной эндоскопии слизистая желудка без видимых дефектов, бледная,

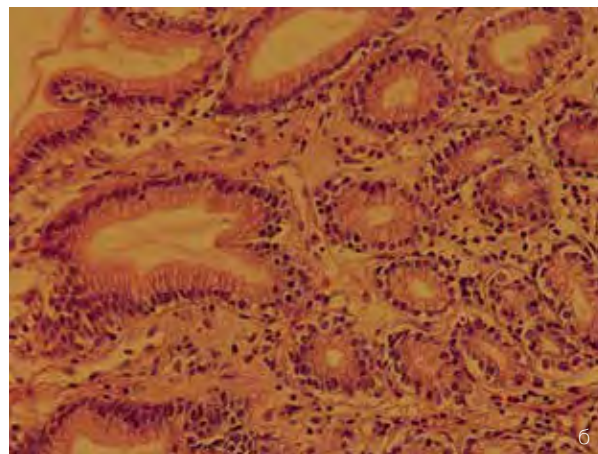


Рис. 2 а, б. Гистология: Эозинофильный гастрит



Рис. 3. а) Стеноз привратника, обусловленный воспалением и отеком при ЭГ.
б) В привратник проведен питательный зонд d=2мм.

в желудке остатки крови, источник кровотечения не обнаружен. В области привратника отечные складки, отверстие привратника не проходимо для эндоскопа d=5мм (рис. 3а). После повторных гемотрансфузий, в/в антисекреторной терапии квамателом 2 мг/кг/с в течение 1 нед., на фоне полного парентерального питания проведена повторная ЭГДС. Отек в области привратника прошел, но он оставался ригидным, непроходимым для эндоскопа. Под контролем эндоскопа проведен питательный зонд d=2мм в ДПК (рис. 3б), но на следующий день возобновилась рвота «кофейной гущей». При повторной эндоскопии удалось увидеть щелевидную язву в пилорическом канале, взяты биоптаты из разных отделов желудка. Гистологически в биоптатах из тела и антрального отдела обнаружено значительное увеличение количества эозинофилов – более 70 в п/зр.

Установлен диагноз: Эозинофильный гастрит, осложненный язвой привратника, кровотечением и пилоростенозом.

Ребенку было назначено лечение преднизолоном в дозе 1 мг/кг/с, он продолжал находиться на полном парентеральном питании, получал в/в квамател. На фоне лечения уровень Нв не снижался, стул обычно окрашен.

Через 2 нед. при контрольной ЭГДС визуальных изменений слизистой оболочки желудка нет, отека в области привратника нет, но сохраняется пилоростеноз, привратник не проходим для эндоскопа

d=5мм. При рентгеноскопии с барием барий остается в желудке, эвакуация отсутствует.

Под общим наркозом и контролем эндоскопа ребенку проводилось повторное бужирование привратника, вследствие чего проходимость его была восстановлена, мальчик стал получать гидролизованную смесь, затем пюре.

Повторное гистологическое исследование через 1 мес. не обнаружило увеличения количества эозинофилов в биоптатах желудка. Глюкокортикостероиды были постепенно отменены. Мальчик остается на гипоаллергенной диете с отменой БКМ, яиц, курицы, орехов, пшеницы. Чувствует себя хорошо, прибавил в весе 2 кг. Кл.ан.крови в пределах нормы.

Особенностью этих двух случаев является ранний возраст обоих детей, внезапное появление симптомов кровотечения, во втором случае – осложнение эозинофильного гастрита язвой пилорического канала и формирование пилоростеноза. В обоих случаях ЭГ был связан с пищевой аллергией на облигатные аллергены, строгая элиминация которых привела к выздоровлению.

Низкая распространенность неззофагеальных ЭЗ-ЖКТ, ограниченное количество плацебо-контролируемых клинических исследований и пробелы в нашем понимании естественного течения этой патологии приводят к тому, что принципы их ведения фундаментально не разработаны и основываются

на эмпирическом подходе, личном опыте и аналогии с другими сходными заболеваниями. Стандартов ведения детей с неззофагеальными ЭЗ-ЖКТ не существует. Не ясно, должны ли конечные точки лечения детей с ЭЗ-ЖКТ основываться исключительно на гистологических критериях, то есть, на снижении количества эозинофилов до нормы в биоптатах из области поражения или на совокупности клинических, эндоскопических и гистологических данных [22].

Элиминационная диета, переход на высоко гидролизованную и даже аминокислотную смесь, оказывается эффективной примерно в 40%. Причем чем младше ребенок, тем лучше он отвечает на элиминационную диету. У детей старшего возраста и взрослых практически всегда необходимо назначение медикаментозной терапии. В системном обзоре Lucendo с соавт. [22] 86 пациентам с ЭГ и ЭК получали высоко гидролизованную или аминокислотную смесь или соблюдали элиминационную диету с исключением 6 или 7 аллергенов. 68 из 86 (79%) пациентов продемонстрировали клиническое улучшение, а у 16 из 20 (80%) больных, которым проводилась контрольная эндоскопия с биопсией, было достигнуто гистологическое улучшение или ремиссия. Ремиссия устанавливалась по уменьшению количества эозинофилов в слизистой оболочке в желудке, тонкой или толстой кишке менее 20 в п/зр. при б/у [23].

Ко и соавторы [20] оценили эффективность аминокислотной смеси у 17 пациентов с ЭГ. У 14 из 17 (82%) пациентов симптомы полностью прошли, а у 11 из 14 (79%) больных, которым была проведена контрольная эндоскопия с биопсией, была достигнута гистологическая ремиссия с уменьшением количества эозинофилов <10 в п/зр при б/у.

Местные или системные кортикостероиды также используются для индукции ремиссии, но у пациентов может развиваться резистентность к кортикостероидам или рецидив заболевания после отмены, что наблюдалось у 42% пациентов с ЭГЭ [24]. Будесонид (Буденофальк) может назначаться для лечения ЭГ в виде растертых с яблочным пюре гранул, доза Буденофалька обычно составляет 9 мг/сут, ее дают в течение 6–8 недель с последующей постепенной отменой. После достижения ремиссии пациентам может потребоваться поддерживающая терапия низкими дозами топических стероидов, особенно если заболевание рецидивирует после отмены гормонов.

В связи с ограниченным опытом лечения больных с ЭЗ-ЖКТ в мире, отработанной тактики терапии

их не существует. Описаны отдельные случаи или серии случаев успешного лечения кромогликатом натрия или недокромилом (20–40 мг/кг/с) [25], который стабилизирует мембраны тучных клеток; H1-гистаминоблокатором кетотифеном (0,5–1 мг/с) [26, 27]; ингибитором лейкотриенов монтелукастом (5–10 мг/с), особенно при гормонозависимости [28]. Однако в нескольких наблюдениях не было получено доказательств эффективности монтелукаста в поддержании ремиссии при ЭГЭ, даже после успешной индукционной терапии кортикостероидами [24].

Есть единичные данные о применении антител к IL-5 (меполизумаб и реслизумаб) для лечения ЭЗ-ЖКТ. Пилотное исследование по использованию меполизумаба у пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом продемонстрировало снижение эозинофилии в крови и ткани на 70%, но с минимальным уменьшением симптоматики при этом [29] и нарастанием после отмены препарата [30]. Омализумаб – препарат моноклональных антител к IgE, был исследован при ЭЭ и ЭГЭ, но не дал улучшения симптомов или эндоскопических и гистологических результатов [31]. Биологические агенты нуждаются в дальнейшем изучении при ЭЗ-ЖКТ и могут сочетаться с другими методами терапии, направленной на разные механизмы, вызывающие эозинофильное поражение ЖКТ.

Решающее значение для поддержания ремиссии у пациентов имеет приверженность к лечению (комплаинс). В исследовании, проведенном Hommel с соавт. [32], анкетирование пациентов с ЭЭ и ЭГЭ показало, что 30% из них не соблюдали назначенную диету и медикаментозное лечение. Для устойчивой ремиссии крайне необходимо соблюдать рекомендации, особенно диетические, чтобы смягчить рецидив и предотвратить возможные осложнения.

В отношении контроля эффективности лечения и дальнейшего ведения ЭЗ-ЖКТ, в настоящее время нет рекомендаций по эндоскопической и гистологической оценке и мониторингу пациентов. Как для первоначальной диагностики, так и последующего мониторинга должны быть отработаны сроки контрольной эндоскопии, количество необходимых биопсий. Тщательный осмотр и множественная биопсия должны быть применены как при первичной диагностике при подозрении на ЭЗ-ЖКТ, так и во время последующего наблюдения, поскольку эозинофильная инфильтрация может появляться в другом сегменте ЖКТ, который ранее не был затронут [33]. Проспективные исследования необходимы для определения подходящих сроков последующей

эндоскопии, а также места взятия и количества биопсий для получения убедительного результата.

В недавно опубликованном во Франции обзоре 43 взрослых пациентов, которые наблюдались в течение 13 лет, было показано, что у 42% болезнь проявлялась только одним эпизодом с последующим полным

выздоровлением, у 37% симптомы периодически обострялись и у 21% персистировали постоянно. Более высокий риск последующих обострений имеют те больные, у которых повышено количество эозинофилов в крови [34]. Дети раннего возраста имеют высокие шансы полного выздоровления при условии строгого соблюдения элиминационной диеты.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) // *J Allergy Clin Immunol.* – 2004. – Vol. 113. – P. 11–28.
2. Fleischer D. M., Atkins D. Evaluation of the patient with suspected eosinophilic gastrointestinal disease // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* – 2009. – Vol. 29. – P. 53–63.
3. Jensen E. T., Martin C. F., Kappelman M. D., et al. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis and colitis: estimates from a national administrative database – *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.*, 2016, v62: p.36–42.
4. Klein N. C., Hargrove R. L., Sleisenger M. H., Jeffries G. H. Eosinophilic gastroenteritis // *Medicine (Baltimore).* – 1970. – Vol. 49. – P. 299–319.
5. Lucendo A. J., Arias A., De Rezende L. C., et al. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128(5). – P. 1037–1046.
6. Straumann A., Conus S., Degen L., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139(5). – P. 1526–1537.
7. Aceves S. S., Newbury R. O., Chen D., et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids // *Allergy.* – 2010. – Vol. 65(1). – P. 109–116.
8. Straumann A., Conus S., Degen L., et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9(5). – P. 400–409.
9. Jawairia M., Shahzad G., Mustacchia P. Eosinophilic gastrointestinal diseases: Review and update // *ISRN Gastroenterol.* – 2012. – 463689.
10. Ziegler S. F. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders // *Curr. Opin. Immunol.* – 2010. – Vol. 22(6). – P. 795–799.
11. Collins M. H. Histopathology associated with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* – 2009. – vol. 29 – P. 109–117.
12. Torrente F, Barabino A, Bellini T, et al. Intraepithelial lymphocyte eotaxin-2 expression and perineural mast cell degranulation differentiate allergic/eosinophilic colitis from classic IBD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2014. – vol. 59 – P. 300–307.
13. Kweon M. N., Yamamoto M., Kajiki M, et al. Systemically derived large intestinal CD4(+) Th2 cells play a central role in STAT6-mediated allergic diarrhea. *J Clin Invest.* – 2000 – vol. 106 – P. 199–206.
14. Furuta G. T., Liacouras C. A., Collins M. H., et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* – 2007. – Vol. 133 – P. 1342–1363.
15. Foster B., Foroughi S., Yin Y, et al. Effect of anti-IgE therapy on food allergen specific T cell responses in eosinophil associated gastrointestinal disorders. *Clin Mol Allergy* – 2011 – Vol. 9. – P. 7.
16. Mir S. A., Schady D., Olive A. P., et al. Mucosal mast cell counts in pediatric eosinophilic gastrointestinal disease. *Pediatr Allergy Immunol* – 2014. – Vol. 25. – P. 94–95.
17. Chehade M., Magid M. S., Mofidi S., et al. Allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing enteropathy: intestinal pathology, clinical course, and long-term follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* – 2006 – Vol. 42 – P. 516–521.
18. Shoda T., Nomura I., Matsuda A., et al. Gene expression profiles of mucosal biopsy specimens in children with eosinophilic gastritis. *World Allergy Organization Journal.* – 2015 – Vol. 8 (Suppl 1) – A176.

19. Caldwell J. M., Collins M. H., Stucke E. M., et al. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* – 2014 – Vol.134(5). – P. 1114–1124.
20. Ko H. M., Morotti R., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinic-pathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am. J. Gastroenterol.* – 2014 – Vol. 109 – P. 1277–1285.
21. Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol* – 2011. – Vol.24 – P. 556–563.
22. Lucendo AJ, Serrano-Montalban B, Arias A, et al. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* – 2015ю – Vol.61 – P. 56–64.
23. Prussin C. Eosinophilic gastroenteritis and related eosinophilic disorders. *Gastroenterol Clin North Am.* – 2014. – Vol.43 – P. 317–327.
24. Naramore S., Gupta S. K. Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders: Clinical Care and Future Directions – *J Pediatr Gastroenterol Nutr* – 2018 – Vol.67 (S.3) – 316–321.
25. Rosenfeldt V, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 111. – P. 389–395.
26. Lucendo AJ, Serrano-Montalban B, Arias A, et al. Efficacy of dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* – 2015ю – Vol.61 – P. 56–64.
27. Melamed I., Feanny S. J., Sherman P. M., Roifman C. M. Benefit of ketotifen in patients with eosinophilic gastroenteritis // *Am.J.Med.* – 1991. – Vol.90(3), P310–314.
28. Suzuki J., Kawasaki Y., Nozawa R., et al. Oral disodium cromoglycate and ketotifen for a patient with eosinophilic gastroenteritis, food allergy and protein-losing enteropathy // *Asian Pac.J.Allergy Immunol.* – 2003. – Vol.21(3). – P. 193–197.
29. De Maejer N., Kochuyt A. M., Van Moerkercke W., Hiele M. Montelukast as a treatment modality for eosinophilic gastroenteritis // *Acta Gastroenterol.Belg.* – 2011. – Vol.74(4). – P. 570–575.
30. Prussin C., James S. P., Huber M. M. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis // *J. Allergy Clin.Immunol.* – 2003. – Vol.111. – P. 827.
31. Foroughi S, Foster B, Kim N, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol* – 2007. – Vol.120 – P. 594–601.
32. Hommel KA, Franciosi JP, Hente EA, et al. Treatment adherence in pediatric eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Pediatr Psychol* – 2012. – Vol.37 – P. 533–542.
33. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, et al. Utility of gastric and duodenal biopsies during follow-up endoscopy in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2017 – Vol.65 – P. 399–403
34. De Chambrun G. P., Gonzales F., Canva J. Y. et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis // *Clin.Gastroenterol.Hepatol.* – 2011. – Vol9(11). – P. 950–956.