

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ У РЕБЕНКА НА ФОНЕ РЕДКОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Корниенко Е.А., Габрусская Т.В., Килина С.Г., Волкова Н.Л., Уланова Н.Б.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский Государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования

Габрусская Татьяна Викторовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования

Килина Софья Геннадьевна, врач отделения гастроэнтерологии клиники

Волкова Наталья Леонидовна, ассистент кафедры детских болезней им. проф. И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования

Уланова Наталья Борисовна, заведующая отделением гастроэнтерологии

Для переписки:

Корниенко

Елена Александровна

Corresponding author:

Elena A. Kornienko

e-mail:

elenkornienko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Эозинофильный гастрит (ЭоГ) – одна из форм эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ), рост которых отмечается в последнее десятилетие, в том числе у детей. ЭоГ характеризуется неспецифическими симптомами поражения верхних отделов ЖКТ и эозинофильной инфильтрацией стенки желудка. Поскольку ЭоГ является редким заболеванием, пока не разработаны единые стандарты диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и динамического наблюдения за больными. В статье представлены данные о распространенности, патогенезе, основных клинических, эндоскопических и гистологических проявлениях ЭоГ. Представлен клинический случай тяжелого ЭоГ у ребенка на фоне редкого генетического заболевания – Нунан-подобного синдрома. Ранее связь эозинофильного поражения ЖКТ, какие-либо аномалии ЖКТ при этом синдроме описаны не были.

Ключевые слова: эозинофильный гастрит, эозинофильные гастроинтестинальные заболевания, пилоростеноз, Нунан-подобный синдром.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Корниенко Е.А., Габрусская Т.В., Килина С.Г., Волкова Н.Л., Уланова Н.Б. Эозинофильный гастрит у ребенка на фоне редкой генетической патологии. Клиническая эндоскопия. 2025;67(4):37-43. doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-4-37-43.

EOSINOPHILIC GASTRITIS IN A CHILD WITH A RARE GENETIC PATHOLOGY

E.A. Kornienko, T.V. Gabrusskaya, S.G. Kilina, N.L. Volkova, N.B. Ulanova

“Saint Petersburg state pediatric medical university” of the Ministry of health of the Russian Federation, (2 Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia)

Elena A. Kornienko, MD, Professor, Department of Pediatric Diseases named after prof. I.M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education; *ORCID: 0000-0003-2743-1460*

Tatyana V. Gabrusskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Diseases named after prof. I.M. Vorontsov, Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education

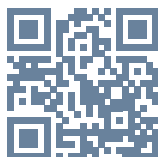
Sofya G. Kilina, Physician, Gastroenterology Department, Clinic

Natalya L. Volkova, Assistant Professor, I.M. Vorontsov Department of Pediatric Diseases, Faculty of Postgraduate and Continuing Professional Education

Natalya B. Ulanova, Head of the Gastroenterology Department

SUMMARY

Eosinophilic gastritis (EoG) is a form of eosinophilic gastrointestinal diseases (EGID), which has been increasing in the last decade, including in children. EoG is characterized by non-specific symptoms of upper gastrointestinal tract lesions and eosinophilic infiltration of the gastric wall. Since EoG is a rare disease, uniform standards for diagnosis, differential diagnosis, treatment, and follow-up have not yet been developed.



EDN: QHXBJN

This article presents data on the prevalence, pathogenesis, and main clinical, endoscopic, and histological manifestations of EoG. A clinical case of severe EoG in a child with a rare genetic disorder, Noonan-like syndrome, is presented. No association between eosinophilic gastrointestinal lesions and any gastrointestinal abnormalities in this syndrome has previously been described.

Keywords: eosinophilic gastritis, eosinophilic gastrointestinal diseases, pyloric stenosis, Noonan-like syndrome

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Kornienko E.A., Gabrusskaya T.V., Kilina S.G., Volkova N.L., Ulanova N.B. Eosinophilic gastritis in a child with a rare genetic pathology. *Filin's Clinical endoscopy*. 2025;67(4):37-43. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-4-37-43.

В последние годы отмечен рост эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний (ЭГИЗ), в том числе у детей. ЭГИЗ – это группа хронических иммунопатологических заболеваний, которые характеризуются эозинофильным воспалением определенных отделов ЖКТ, приводящим к нарушению функций соответствующих органов [1]. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – наиболее часто встречающееся и изученное заболевание из группы ЭГИЗ [2]. Не эзофагеальные формы (не-ЭоЭ) встречаются значительно реже. В зависимости от локализации эозинофильного воспаления, различают эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный энтерит (ЭоН) с уточненной локализацией: дуоденит (ЭоД), еунит (ЭоЕ), илеит (ЭоИ), а также эозинофильный колит (ЭоК) [1].

ЭоГ – одна из форм непищеводных ЭГИЗ. Истинная частота его не известна, но основываясь на национальной базе данных Северной Америки, куда вошла информация о 75 млн людей, распространенность ЭоГ составила 6,3:100 000 с некоторым преобладанием женщин (7,9:100 000) над мужчинами (5,4:100 000) и нарастанием частоты ЭоГ с возрастом [3].

В патогенезе ЭоГ, как и других форм ЭГИЗ, ведущую роль играет Th2-опосредованное воспаление, которое развивается на фоне генетической предрасположенности. Установлен ряд генетических маркеров ЭоГ, отличающихся его от других заболеваний желудка (рака желудка, *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита) [4, 5]. Вероятно, процесс инициируется внешними аллергенами, среди которых доминируют пищевые. Отличает ЭГИЗ от других известных аллергических заболеваний локальное эозинофильное воспаление, которое поражает определенный отдел ЖКТ и сопровождается ремоделированием тканей со склонностью к развитию фиброза. Тем не менее, большинству пациентов с ЭГИЗ свойственна коморбидность с другими аллергическими заболеваниями: атопическим дерматитом, бронхиальной астмой, аллергическим ринитом, поллинозом и т.д. [6, 7]. У детей в развитии любых аллергических заболеваний определенную роль могут играть перинатальные факторы риска: лихорадочные состояния матери во время беременности, недоношенность,

рождение путем кесарева сечения; после родов – антибиотикотерапия [8].

ЭГИЗ у детей достоверно чаще развиваются на фоне других иммунопатологических и генетических заболеваний, таких как целиакия (5,6% ЭоЭ и 0,9% не-ЭоЭ, $p < 0.0001$); диффузные заболевания соединительной ткани (1,4% ЭоЭ и 0,1% не-ЭоЭ, $p < 0.0001$); муковисцидоз (0,9% ЭоЭ и 0,05% не-ЭоЭ, $p < 0.0001$); воспалительные заболевания кишечника (0,7% ЭоЭ и 0,2% не-ЭоЭ, $p = 0.03$), сахарный диабет 1 типа (1,2% ЭоЭ и 0,3% не-ЭоЭ, $p = 0.0069$) [9]. На примере ЭоЭ показана высокая вероятность его развития на фоне врожденных пороков развития, в частности – атрезии пищевода, оперированной в раннем возрасте (9,5%–17%) [10].

Клинические проявления ЭоГ неспецифичны и зависят от глубины поражения органа. В большинстве случаев эозинофильное воспаление ограничивается слизистой оболочкой желудка (СОЖ) и ведущими симптомами являются эпигастральная боль или изжога, чувство раннего насыщения, тошнота, рецидивирующие эпизоды рвот, реже симптомы желудочного кровотечения (при формировании язвенных дефектов) [11]. При вовлечении мышечного слоя вследствие эозинофильного воспаления происходит утолщение стенки органа, нарушение моторно-эвакуаторной функции желудка, возможно формирование пилоростеноза: появляются рвоты застойным желудочным содержимым, усиливаются боли [12]. В анализах крови при ЭоГ возможна эозинофилия, железодефицитная анемия, реже гипопропротеинемия.

Эндоскопическая картина ЭоГ разнообразна: она может быть неспецифична или сходна с тяжелыми органическими заболеваниями. Изменения обычно характеризуются отеком и эритемой слизистой оболочки желудка (СОЖ), наличием геморрагий и/или эрозий, язвенных дефектов, а также нодулярностью, утолщением стенки желудка, наличием единичных или множественных воспалительных псевдополипов, расположенных в виде цепочки по типу «бамбукового сочленения» (“bamboo joint-like appearance”). Однако, учитывая редкость ЭоГ, возможны и другие, не описанные ранее изменения, поэтому эксперты ESPGHAN рекомендуют проводить множественную

биопсию из тела и антрального отдела желудка при ЭГДС во всех подозрительных случаях. Для исключения вовлечения других органов рекомендуется также биопсия из соседних органов: пищевода и двенадцатиперстной кишки [1].

Поскольку главным диагностическим критерием ЭГИЗ является *гистологическое* обнаружение эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки, превышающее их допустимое число в данном отделе, вопрос о пороговом количестве эозинофилов принципиально важен. В норме в собственной пластинке СОЖ эозинофилы присутствуют в незначительных количествах, выполняя физиологические функции, преимущественно - регенерации, межэпителиальные эозинофилы отсутствуют [13]. Гистологические критерии ЭГИЗ, в том числе и ЭоГ, определены и опубликованы в 2024г в совместном консенсусе ESPGHAN/NASPGHAN по неэзофагеальным эозинофильным заболеваниям ЖКТ у детей [1]. Согласно этому документу, диагноз ЭоГ устанавливается при обнаружении ≥ 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении $\times 400$ (эоз/п/з). При использовании цифрового анализа предметных стекол рекомендуется считать диагностическим ≥ 110 эозинофилов на мм^2 (эоз/ мм^2). Помимо числа эозинофилов, к гистологическим признакам ЭоГ относятся:

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка семь лет находится под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.

Ребенок от второй нормальной беременности, роды физиологические, срочные, с рождения на грудном вскармливании. С двух месяцев ребенка беспокоили срыгивания, недостаточные весоростовые прибавки, в этом же возрасте впервые выявлена железодефицитная анемия легкой степени, педиатром по месту жительства назначались препараты железа, докорм адаптированной молочной смесью. К четырем месяцам ребенка беспокоили срыгивания после каждого кормления, иногда рвоты полным объемом, задержка физического развития, гипотрофия, отмечалось нарастание анемии до средней степени тяжести, впервые зафиксирована тромбоцитопения.

В возрасте 10 месяцев ребенок экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства с жалобами на отказ от еды, слабость, вялость, при поступлении объективно отмечалась задержка физического и психомоторного развития, гипотрофия 3 степени, гепатоспленомегалия. Лабораторно выявлена анемия и тромбоцитопения тяжелой степени, лейкоцитоз $18 \times 10^9/\text{л}$, при этом периферической эозинофилии, цитолиза, холестаза и нарушения белково-синтетической функции печени зафиксировано не было. Ребенок обследован в связи с подозрением на гематологическую патологию, выполнена пункция костного мозга - данных за гемобластоз не получено. Рентгеноконтрастное

скопления эозинофилов в поверхностных слоях расширенной собственной пластинки, их дегрануляция, эозинофильные абсцессы, появление межэпителиальных эозинофилов, обнаружение эозинофилов в подслизистой и мышечной оболочке, а также признаки вероятного стенозирования, такие как фиброз стромы, гиперплазия гладких мышц [1]. По данным V. Bobrova и соавт., анализ биоптатов СОЖ 40 детей в возрасте 8-16 лет с ЭоГ показал нарушение рельефа слизистой, очаговую десквамацию эпителия, периваскулярный отек, эрозии, кровоизлияния, микротромбозы, очаги деструкции желез в собственной пластинке, фиброз и пролиферацию фибробластов в базальных и поверхностных отделах собственной пластинки [14].

Дифференциальная диагностика ЭоГ чаще всего проводится с *Helicobacter pylori*- ассоциированным гастритом, болезнью Крона с поражением желудка, гиперэозинофильным синдромом и системными заболеваниями соединительной ткани [5]. В некоторых случаях следует исключать вирусные и паразитарные инвазии, аутоиммунный гастрит, инвазивную аденокарциному [1].

Мы сочли полезным привести клинический пример редкого осложненного варианта ЭоГ у ребенка с фоновой генетической патологией.

исследование ЖКТ, эндоскопическое исследование не проводились. Диагноз расценен как вирусно-бактериальная инфекция неуточненная, в терапии получала антибиотики широкого спектра, однократно - трансфузию эритроцитарной массы, с целью стимуляции тромбоцитопоэза был назначен преднизолон с положительным эффектом. Также на фоне терапии преднизолоном отмечалось уменьшение срыгиваний, расширен объем энтерального кормления, введены прикормы.

Далее на протяжении 5 лет ребенок выпал из-под наблюдения медицинских работников, так как семья проживала в отдаленной деревне, мать к врачам не обращалась. Известно, что девочка в эти годы развивалась с грубой задержкой физического развития, сохранялись периодические рвоты съеденной пищей, отмечался избирательный аппетит (ребенок предпочитал пюреобразную сладкую пищу, малый объем разовой порции).

В возрасте 6 лет после перенесенной кишечной инфекции родители отметили постепенное нарастание вялости ребенка, снижение веса с 12 кг до 9 кг за полгода. В июне 2024 года (6 лет 6 месяцев) амбулаторно выявлена анемия тяжелой степени - гемоглобин 19 г/л, тромбоцитопения $61 \times 10^9/\text{л}$, в связи с чем ребенок экстренно госпитализирован в стационар по месту жительства в отделение реанимации, выявлен полидефицитный характер анемии (дефицит железа, фолиевой кислоты, витамина B12), получала трансфузии эритроцитарной массы, инфузионную терапию,

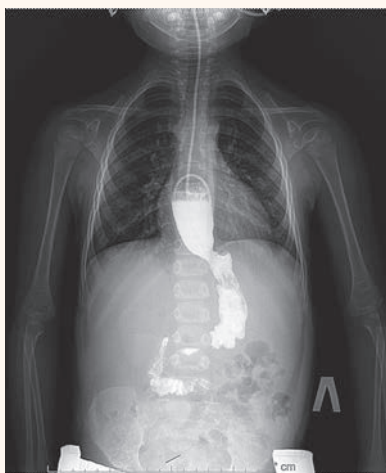


Рис. 1. Рентген пищевода с ультразвуком: расширение пищевода, микростомия, замедление эвакуации

Fig. 1. Esophageal X-ray with ultrasound: esophageal dilation, microstomia, delayed evacuation

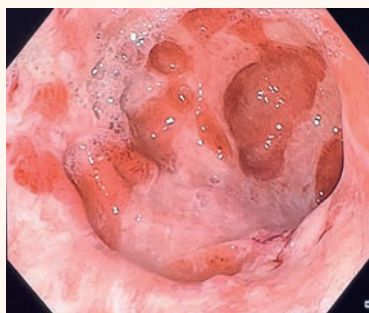


Рис. 2а. Эндоскопическая картина: тело желудка: уменьшение размеров желудка, вся поверхность покрыта фибрином, глубокие дивертикулородные изъязвления и участки гиперплазии.

Fig. 2a. Endoscopic image: gastric body: decreased stomach size, the entire surface is covered with fibrin, deep diverticulum-like ulcers and areas of hyperplasia.

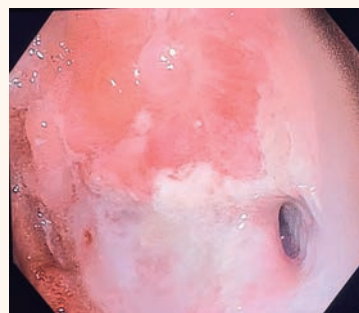


Рис. 2б. Эндоскопическая картина: пилорический отдел желудка: пилоростеноз, изъязвление пилорического отдела (под фибрином).

Fig. 2b. Endoscopic image: pyloric region of the stomach: pyloric stenosis, ulceration of the pyloric region (under fibrin).

витаминотерапию, энтеральное питание лечебной смесью. На этом фоне девочка прибавила в весе 2 кг, после стабилизации состояния в июле 2024г переведена в клинику СПбГПМУ.

При поступлении в гастроэнтерологическое отделение клиники СПбГПМУ в возрасте 6 лет и 7 мес. состояние девочки средней тяжести, имеет место грубая задержка роста - 90см (-5,7SD), белково-калорийная недостаточность 2 степени, гепатоспленомегалия: печень + 2 см, селезенка + 4 см от края реберной дуги, множественные стигмы дизэмбриогенеза (широкая переносица, выступающий лоб, высокий рост волос, короткая широкая шея, низкие уши), психомоторное развитие соответствовало паспортному возрасту.

Лабораторно: анемия легкой степени нормохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная, уровень тромбоцитов, лейкоцитов (в том числе эозинофилов) в норме. Признаков цитолиза, холестаза, нарушения белково-синтетической функции печени нет. Исключены вирусные инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, парвовирус, гепатиты В и С), лизосомные болезни накопления (болезни Гоше, Нимана-Пика А/Б, мукополисахаридозы, дефицит лизосомной кислой липазы), нарушения обмена органических кислот.

Убедительных данных за формирование портальной гипертензии, по данным УЗИ и КТ органов брюшной полости с ангиографией, не получено, признаков фиброза печени, по данным эластометрии, не получено. При компьютерной томографии брюшной полости обращало на себя внимание диффузное утолщение стенки желудка до 16 мм.

Выполнена рентгеноскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта (рис. 1) с водорастворимым контрастом (ультравист), выявлено диффузное

расширение внутригрудного отдела пищевода до 4,2см с участком сужения на уровне диафрагмы, расширение внутрибрюшного отдела пищевода до 2,8см. Желудок резко уменьшен в объеме, деформирован, в пилорическом отделе отмечается участок субтотального сужения протяженностью 1,75см, эвакуация контрастного вещества из пищевода более 1 часа, из желудка более 2 часов.

ЭГДС (рис. 2): пищевод расширен на всем протяжении, кардия рубцово деформирована, но проходима для эндоскопа 9мм, желудок деформирован, резко уменьшен в объеме до 30мл, ригидный, с множественными дивертикулами, полигональными язвами и инфильтративными гипертрофическими очагами между ними, имеется стеноз выходного отдела желудка, непроходимый для эндоскопа 5мм.

Гистологически (рис. 3) - Слизистая оболочка желудка (СОЖ) с выраженной, преимущественно лимфоплазмочитарной воспалительной инфильтрацией высокой активности, неравномерной избыточной эозинофильной инфильтрацией (до 150 Эоз в п/зр. х 400), с изъязвлениями, неравномерной гиперплазией желез, участками атрофии, выраженным фиброзом собственной пластинки. Нр (-). Слизистая оболочка пищевода не изменена, Эоз единичные.

Колоноскопия - осмотрена вся толстая кишка и терминальный отдел подвздошной кишки - эндоскопическая норма. Гистологически незначительные признаки колита с неравномерным слабым, преимущественно субэпителиальным воспалительным компонентом, без активности, без нарушения гистоархитектоники собственной пластинки слизистой оболочки.

Основываясь на данных рентгеноскопии, эндоскопии и гистологии, установлен диагноз:

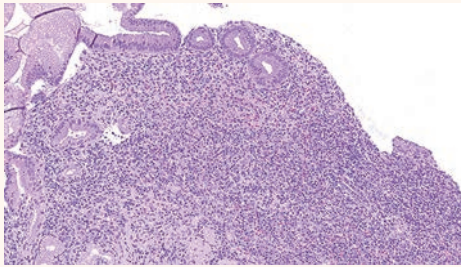


Рис. 3. Гистологическая картина: слизистая оболочка желудка с выраженной, преимущественно лимфоплазматической воспалительной инфильтрацией высокой активности, неравномерной избыточной эозинофильной инфильтрацией, с изъязвлениями, неравномерной гиперплазией желез, участками атрофии, выраженным фиброзом собственной пластинки

Fig. 3. Histological picture: gastric mucosa with pronounced, predominantly lymphoplasmacytic, highly active inflammatory infiltration, uneven excessive eosinophilic infiltration, ulcerations, uneven glandular hyperplasia, areas of atrophy, and pronounced fibrosis of the lamina propria.



Рис. 4а, б. Динамика эндоскопической картины после курса преднизолона: микростомия, дивертикулы желудка, псевдополипы, в том числе с формированием «чемоданной ручки».

Fig. 4a, b. Dynamics of the endoscopic picture after a course of prednisolone: microstomia, gastric diverticula, pseudopolyps, including those with "suitcase handle" formation.

Эозинофильный гастрит. Микростомия. Пилоростеноз. Вторичное расширение пищевода

Учитывая наличие декомпенсированного стеноза пилорического отдела желудка, ребенку было инициировано полное парентеральное питание. Выполнена лапароскопия, интраоперационно заподозрен врожденный порок развития – мембрана желудка. Она иссечена, выполнена пилоропластика по Микуличу. При гистологическом исследовании «мембраны» – строма представлена грануляционной тканью на разных стадиях созревания, определяется выраженный склероз. В «мембране» определяется выраженная диффузная лимфоплазматическая инфильтрация с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов (более 30 в поле зрения, $\times 40$).

Таким образом, учитывая тяжелое инфильтративно-язвенное поражение желудка, выраженную эозинофильную инфильтрацию СОЖ, диагноз расценен как эозинофильный гастрит, осложненный пилоростенозом. Поскольку мембрана была представлена преимущественно грануляционной тканью, более вероятен ее вторичный характер на фоне хронического эозинофильного воспаления.

Девочка получала парентеральное и частичное энтеральное питание аминокислотной смесью. Для индукции ремиссии начата терапия преднизолоном 20 мг/сут с дальнейшим постепенным снижением до 5 мг, а также длительная терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП).

Учитывая наличие гепатоспленомегалии, рецидивирующий характер двухростковой цитопении ребенок был обследован по гематологическому профилю, выполнены компьютерная томография органов грудной полости, брюшной полости, трепанбиопсия костного

мозга – убедительных данных за течение онкогематологической патологии не получено.

Девочка повторно обследована через 6 месяцев, на фоне терапии преднизолоном 5 мг в сутки в сочетании с антисекреторной терапией ИПП. Отмечались положительные весоростовые прибавки: выросла на 6 см, в весе прибавила 2 кг, жалоб на тошноту и рвоту не было.

Контрольная ЭГДС (рис. 4): сохранялось расширение пищевода на всем протяжении, желудок значительно уменьшен в объеме, рубцово-деформирован, визуализируются единичные псевдополипы до 3 мм и один псевдополип по типу «чемоданной ручки», язва полигональной формы, распространяющаяся от антрального отдела до средней трети желудка и переходящая на привратник. Привратник сужен до 2–3 мм, не проходим для гастроскопа, в области привратника 2 псевдополипа до 3 мм. То есть, на фоне проводимой терапии отмечено уменьшение площади язвенного поражения, но не полное его купирование, рост псевдополипов, рецидив стеноза пилорического отдела.

При гистологическом исследовании биоптатов желудка отмечена положительная динамика в виде уменьшения эозинофильной инфильтрации (в антральном отделе желудка эозинофилы до 14 в п/зр, $\times 400$), фиброз стромы.

Для оценки глубины и степени воспалительной инфильтрации выполнена полнослойная биопсия желудка. Гистологически слизистая оболочка с неравномерной умеренной лимфо-плазматической инфильтрацией, очаговой умеренной активностью, эрозированием, единичными эозинофильными

лейкоцитами в собственной пластинке (до 5 в поле зрения, $\times 400$), неравномерной гиперплазией желез, участками умеренной атрофии, фиброзом собственной пластинки, без признаков кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии. Подслизистый слой с неравномерным слабым воспалительным компонентом, очаговым фиброзом. Мышечный слой типичного гистологического строения. Убедительных признаков лимфопрлиферативного поражения, мастоцитоза в объеме исследованного материала нет.

Таким образом, у ребенка с тяжелым течением эозинофильного гастрита на фоне консервативной терапии преднизолоном достигнута положительная динамика в виде уменьшения объема язвенного поражения (но не полного купирования), снижения эозинофильной инфильтрации (в том числе, по результатам полнослойной биопсии желудка). Сохраняется значимое уменьшение объема желудка (микростомия) с нарушением моторно-эвакуаторной и депонирующей функции желудка с формированием псевдополипов, вторичного расширения пищевода.

Учитывая осложненное, прогрессирующее течение, не поддающиеся медикаментозному лечению со стойким нарушением функций желудка (моторно-эвакуаторной и депонирующей) консилиум в составе

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного случая является развитие тяжелого ЭоГ с грубой деструкцией органа (глубокие обширные язвенные поля, дивертикулородные углубления, участки гиперплазии и псевдополипы), выраженным фиброзом и атрофией слизистой оболочки и более глубоких слоев желудка, с формированием пилоростеноза и ложной мембраны желудка. Учитывая анамнез, ЭоГ у девочки, возможно, развился в раннем возрасте, поскольку первые симптомы упорных срыгиваний и рвот появились с 2 мес., в дальнейшем девочка могла есть только ограниченный объем пищи. Своевременная диагностика ЭоГ была затруднена из-за отдаленного проживания семьи и отсутствия наблюдения врачей, а также в связи с тяжелой фоновой генетической патологией: Нунан-подобным синдромом [15], которая проявлялась задержкой роста, множественными стигмами дизэмбриогенеза, двухростковой цитопенией, гепатоспленомегалией, что наводило на мысль о возможных врожденных нарушениях обмена веществ, болезнях накопления или онкогематологической патологии. Эти болезни, как известно, могут сопровождаться рецидивирующими рвотами, отставанием в физическом развитии, поэтому был проведен широкий спектр исследований, включавших оценку уровня метаболитов в «сухих пятнах» для исключения лизосомной патологии, тандемную масс-спектрометрию для исключения нарушений обмена органических кислот, трепанобиопсию, компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости для исключения злокачественных заболеваний

детских хирургов и гастроэнтерологов рассматривал вопрос о целесообразности хирургического лечения – гастроэктомии. От хирургического лечения в настоящее время решено воздержаться по настоянию родителей, продолжена терапия ИПП, топическими стероидами (будесонид), ребенок остается под наблюдением в гастроэнтерологическом отделении клиники СПбГПМУ.

Учитывая мультисистемное поражение (поражение желудка, гематологическая патология, гепатоспленомегалия, задержка физического развития) выполнено полноэкзомное секвенирование – выявлен гетерозиготный патогенный вариант в гене *CBL* (Нунан-подобный синдром с ювенильной миеломоноцитарной лейкемией или без нее), характеризующийся множественными малыми аномалиями развития, низкорослостью, широким спектром поражения сердца, ювенильным миеломоноцитарным лейкозом. Девочка осмотрена генетиком – фенотипически соответствует *CBL*-ассоциированной патологии, направлена на секвенирование выявленного варианта гена *CBL* по трио. В настоящее время убедительных признаков миелодиспластического синдрома нет, однако учитывая генетическую патологию, ребенок нуждается в регулярном наблюдении гематолога.

крови и внутренних органов. Этот широкий поиск был дополнен генетическим исследованием – полноэкзомным секвенированием, которое выявило гетерозиготный патогенный вариант в гене *CBL*, что, по мнению генетиков, соответствует фенотипическим особенностям ребенка и подтверждает очень редкую генетическую патологию – Нунан-подобный синдром [15].

Мутация *CDL* встречается не более чем в 1% синдрома Нунана [16], но, наряду со многими другими, относится к широкому спектру *RAS*-патий, имеющих общие патогенетические механизмы, касающиеся передачи внутриклеточного сигнала и влияния на процессы регенерации, предрасполагая к развитию опухолей. При *CDL*-мутации нарушается активность убиквитин-лигазы и снижается подавление рецептора тирозин-киназы, что нарушает внутриклеточную передачу сигнала в системе *RAS*-*MAPK* [16], а при условии активации эпителиального фактора роста (*EGF*), оказывающего стимулирующее действие, этот синдром имеет высокий риск миелодиспластических процессов и лейкоза и, хотя подтверждений последнего у нашей пациентки получено не было, рецидивы двухростковой цитопении, вероятно, можно считать проявлением этого синдрома.

Учитывая рецидивирующие рвоты, рентгеноскопия желудка и эндоскопическое исследование с биопсией и гистологией также вошли в общий план нашего диагностического поиска и стали ключевыми в установлении диагноза Эо Г. Возможно, столь раннее и тяжелое течение ЭоГ объясняется развитием его на фоне генетической патологии. И хотя при Нунан-подобном

синдроме не описано каких-либо аномалий ЖКТ и поражения желудка, это влияние генетического фона на риск ЭоГ не исключено, по аналогии с ЭоЭ, при котором доказана более высокая частота его развития при некоторых генетических заболеваниях [2]. Возможно, активация тирозин-киназы, свойственная Нунан-подобному синдрому при мутации CDL, способствует не только предрасположенности к развитию миелопролиферативных, но и других иммунопатологических воспалительных заболеваний, к которым относится Эо Г.

Остается не ясным генез микростомии: может ли она быть объяснена вторичным сморщиванием желудка на фоне глубокого эозинофильного воспаления

и фиброза или возможна врожденная микростомия в структуре Нунан-подобного синдрома, что объясняет более высокую вероятность локализации эозинофильного поражения именно в этом аномальном органе, подобно описанному после атрезии пищевода ЭоЭ [10].

В любом случае, этот клинический случай представляет собой первое описание тяжелого ЭоГ у ребенка на фоне редкого генетического заболевания – Нунан-подобного синдрома. Вероятно, именно это сочетание объясняет раннее развитие, тотальное глубокое поражение желудка при ЭоГ с развитием тяжелых осложнений: пилоростеноза, ложной мембраны и микростомии.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Papadopoulou A., Amil-Dias J., Auth M.K. et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines on Childhood Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Beyond Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Jan;78(1):122-152. doi:10.1097/MPG.0000000000003877.
- Amil-Dias J., Oliva S., Papadopoulou A. et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: An update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024 Aug;79(2):394-437. doi:10.1002/jpn3.12188.
- Jensen E.T., Martin C.F., Kappelman M.D., Dellon E.S. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jan;62(1):36-42. doi:10.1097/MPG.0000000000000865.
- Zadeh-Esmaeel M.M., Rezaei-Tavirani M., Ali Ahmadi N., Vafae R. Evaluation of gene expression change in eosinophilic gastroenteritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2019 Summer;12(3):239-245. PMID: 31528308.
- Koutri E., Papadopoulou A. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Childhood. *Ann Nutr Metab.* 2018;73 Suppl 4:18-28. doi:10.1159/000493668.
- Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR); Pesek R.D., Reed C.C., Muir A.B. et al. Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jun;114(6):984-994. doi:10.14309/ajg.0000000000000228.
- Ko H.M., Morotti R.A., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014 Aug;109(8):1277-85. doi:10.1038/ajg.2014.166.
- Jensen E.T., Kuhl J.T., Martin L.J., Rothenberg M.E., Dellon E.S. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):214-222. doi:10.1016/j.jaci.2017.05.018.
- Capucilli P., Cianferoni A., Grundmeier R.W., Spergel J.M. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018 Dec;121(6):711-716. doi:10.1016/j.anai.2018.08.022.
- Dhaliwal J., Tobias V., Sugo E. et al. Eosinophilic esophagitis in children with esophageal atresia. *Dis Esophagus.* 2014 May-Jun;27(4):340-7. doi:10.1111/dote.12119.
- Li K., Ruan G., Liu S., Xu T., Guan K., Li J., Li J. Eosinophilic gastroenteritis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chin Med J (Engl).* 2023 Apr 20;136(8):899-909. doi:10.1097/CM9.0000000000002511.
- Votto M., Lenti M.V., De Silvestri A. et al. Evaluation of diagnostic time in pediatric patients with eosinophilic gastrointestinal disorders according to their clinical features. *Ital J Pediatr.* 2023 Jan 16;49(1):9. doi:10.1186/s13052-023-01410-1.
- Koutri E., Patereli A., Noni M., Gutiérrez-Junquera C., González-Lois C., Oliva S., Giordano C., Stefanaki K., Papadopoulou A. Distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children with no organic disease. *Ann Gastroenterol.* 2020 Sep-Oct;33(5):508-515. doi:10.20524/aog.2020.0518.
- Bobrova V.A., Horobets A.O., Proshchenko J.I., Levadna L.O., Selska Z.V. Eosinophilic gastritis in children: morphological and immunohistochemical diagnostic criteria. *Wiad Lek.* 2021;74(7):1722-1727. doi:10.36740/WLek202107129.
- Faassen M.V. RAS-pathies: Noonan syndrome and other related diseases. The literature review. *Problems of Endocrinology.* 2014;60(6):45-52. (In Russ.) doi:10.14341/probl201460645-52. Фаассен М.В. RAS-патии: синдром Нунан и другие родственные заболевания. Обзор литературы. *Проблемы Эндокринологии.* 2014;60(6):45-52. doi:10.14341/probl201460645-52.
- Martinelli S., De Luca A., Stellacci E. et al. Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet.* 2010 Aug 13;87(2):250-7. doi:10.1016/j.ajhg.2010.06.015.