

Медицинская газета «Здоровье Украины».
**Тематический номер «Гастроэнтерология, гепатология,
 колопроктология»**

Редакционная коллегия

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой внутренней медицины № 2 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- О.Я. Бабак**, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины и РАМН, директор ГУ «Институт генетической и регенеративной медицины НАМН Украины»
- Б.М. Венцовский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, ректор НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- С.И. Герасименко**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-лечебной работе ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»
- Ф.С. Глушечер**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., профессор, директор Украинского института сексологии и андрологии, главный сексолог МЗ Украины
- Ю.И. Губский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой паллиативной и хосписной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Д.И. Зоболотный**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Козомиченко НАМН Украины», главный отоларинголог МЗ Украины
- Д.Д. Исачок**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- В.В. Корпачев**, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии и фармакотерапии эндокринных заболеваний ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- В.Г. Майданик**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой педиатрии № 4 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины
- Б.Н. Маньковский**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующий кафедрой диабетологии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова МЗ Украины
- В.И. Паньків**, д.м.н., профессор, заведующий отделом профилактики эндокринных заболеваний Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, научный руководитель отдела реанимации и интенсивной терапии ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, директор ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»
- В.В. Поворозюк**, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., профессор, академик НАМН, член-корреспондент НАН Украины, заведующий отделом токсикологии ГУ «Институт медицины труда НАМН Украины»
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, член-корреспондент НАН Украины, директор ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, директор ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», главный пульмонолог и фтизиатр МЗ Украины
- П.Д. Фокин**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заведующий кафедрой хирургии № 3 НМУ им. А.А. Богомольца МЗ Украины, главный хирург МЗ Украины
- Н.В. Харченко**, д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика МЗ Украины, главный гастроэнтеролог МЗ Украины
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., профессор, академик НАМН Украины, заместитель директора по научной работе ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины»
- В.П. Черныш**, д.ф.н., д.х.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, ректор Национального фармацевтического университета МЗ Украины

Медицинская газета «Здоровье Украины».
Тематический номер «Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»
 Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видання цього ТОВ «Тематичний проєкт «Здоров'я України 21 сторіччя»	
ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Людмила Жданова Свідоцтво КВ №14867-3838Р від 15.01.2009 р.
ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР	Володимир Савченко Передплатний індекс 37635
ШЕФ-РЕДАКТОР	Дмитро Молчанов Редакція має право публікувати матеріали, не підлягаючи точні зору авторів.
ВИПУСКЮЮЧИЙ РЕДАКТОР	Світлана Шапошнікова За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідає автор.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олександр Терещенко Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ольга Радучий Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
НАЧАЛЬНИК РЕДАКТОРСЬКОГО ВІДДІЛУ	Лілія Трало Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Ірина Назаренко Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВЕРСТКИ І ДИЗАЙНУ	Ірина Сандул Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 521-86-98
ДИЗАЙНЕРИ	Максим Маликов Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Олена Дудко Підписано до друку 06.06.2014 р.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкирова Замовлення № Наклад 20 000 прим.
АСИСТЕНТ ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Андрій Прижонко Юридично підтверджений наклад.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Зоя Майсейчук
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Мирослава Табачук
	Іван Крайчев
	Сергій Вадеца

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.Р. Левченко, Національний

Эозинофильные эзофагиты

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое воспалительное состояние, которое проявляется симптомами дисфункции пищевода, эозинофильной инфильтрацией эпителия пищевода при отсутствии других возможных причин эозинофилии. ЭоЭ был впервые описан сравнительно недавно – в 1978 г., причем за последующие 20 лет сообщений о нем поступало очень мало. Однако в 1990-е годы данное состояние стали гораздо лучше распознавать – сначала у детей, а затем и у взрослых, в связи с чем частота и распространенность ЭоЭ стали стремительно увеличиваться. Более того, за последнее десятилетие ЭоЭ перешел в разряд основных причин заболеваемости желудочно-кишечного тракта у детей и взрослых. Распространенность ЭоЭ в общей популяции, по данным разных авторов, варьирует (в зависимости от дизайна исследования) от 0,2-4/1000 у бессимптомных пациентов до 50-160/1000 у лиц, которые проходят эндоскопию по причине диспепсических симптомов. Согласно текущим оценкам, общая распространенность ЭоЭ в популяции составляет 43-52/100 тыс. населения.

Считается, что ЭоЭ – это иммуноопосредованное заболевание, при котором антигены продуктов питания или окружающей среды стимулируют Т-хелперный (Th2) – воспалительный ответ. Ключевые цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-13, стимулируют в слизистой пищевода продукцию эотаксина-3, который является мощным хемокином, привлекающим в слизистую оболочку пищевода эозинофилы. В свою очередь, активированные эозинофилы выделяют провоспалительные и профиброгенные медиаторы, что приводит к повреждению местных тканей и привлекает в очаг дополнительные воспалительные клетки (тучные клетки и фибробласты), усиливающие воспалительную реакцию, что обуславливает ремоделирование пищевода. Кроме воздействия факторов окружающей среды, существенное влияние на развитие ЭоЭ имеет генетическая предрасположенность, что было проиллюстрировано как в экспериментальных на животных моделях, так и в исследованиях у пациентов.

С увеличением объема знаний об ЭоЭ эволюционируют и парадигмы диагностики и лечения этого заболевания. Ниже представлены современные подходы к диагностике и терапии ЭоЭ с точки зрения доказательной медицины, проиллюстрированы многие практические моменты и потенциальные диагностические ловушки. Детально представлены три основных лечебных подхода: фармакотерапия, диетическая коррекция и эндоскопическая дилатация.

Диагноз ЭоЭ

Первые клинические рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ, опубликованные в 2007 г., представляют собой важный этап исследования данного вопроса (G.T. Furuta, C.A. Liacouras, M.H. Collins et al., 2007). В руководстве 2007 г. подчеркнуто, что ЭоЭ является клинико-патологическим состоянием, для диагностики которого необходимо иметь обе составляющие – клиническую и гистологическую, причем ни одна из них не может быть интерпретирована по отдельности. Для диагностики ЭоЭ необходимо учитывать три специфических критерия:

- симптомами дисфункции пищевода (например, дисфагия, одинофагия, изжога, боль за грудиной, срыгивание);
- выявление по меньшей мере 15 эозинофилов в поле зрения при микроскопии высокого разрешения минимум одного биоптата пищевода;
- исключение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в качестве причины эозинофилии пищевода (отрицательный тест с высокими дозами ингибиторов протонной помпы – ИПП или отрицательные данные пищеводного рН-мониторинга).

В дальнейшем, однако, эти представления были несколько пересмотрены. В частности, была признана взаимосвязь между ЭоЭ, ГЭРБ и эозинофильной инфильтрацией. Например, в некоторых случаях наблюдалось сосуществование ЭоЭ и ГЭРБ, кроме того, было описано совершенно новое явление, получившее название ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии (ИПП-ЧПЭ). С целью решения этих проблем в 2011 г. были обновлены согласованные рекомендации, в которых предоставлялось концептуальное определение ЭоЭ как «хронического иммунного, опосредованного антигенами заболевания пищевода, которое с клинической точки зрения характеризуется симптомами пищевой дисфункции, а с гистологической – доминированием эозинофильного воспаления пищевода» (C.A. Liacouras, G.T. Furuta, I. Hirano et al., 2011). Для диагностики ЭоЭ были сохранены три основных критерия с некоторыми изменениями: симптомами пищевой дисфункции; максимальное количество эозинофилов (>15 в поле зрения) с некоторыми исключениями; а также эозинофилия, ограниченная пищеводом, с исключением других возможных причин возникновения эозинофилии пищевода, в т. ч. ИПП-ЧПЭ. Эти рекомендации ограничивают обязательное исключение ГЭРБ во всех случаях, обеспечивают определенный уровень гибкости в трактовке гистологических анализов, а также классифицируют ИПП-ЧПЭ как отдельную единицу. Учитывая постоянный прогресс научных знаний в этой области, прогнозируется, что по мере накопления новых данных рекомендации будут обновляться.

Клинические признаки ЭоЭ

Хотя ЭоЭ описан для всех возрастных групп, наиболее часто он встречается у больных в возрасте до 40 лет, причем чаще у мужчин. Несмотря на то что рекомендации по диагностике требуют наличия симптомов нарушения функций пищевода, ЭоЭ может проявляться рядом симптомов, отличающихся в зависимости от возраста пациента. Важно отметить, что каких-либо отдельных патогномоничных симптомов ЭоЭ нет. Ключевым признаком ЭоЭ, который наблюдается у 25-100% подростков и взрослых (в зависимости от дизайна исследования), является дисфагия. Крайним проявлением дисфагии считается острая задержка пищевых масс. На сегодняшний день ЭоЭ вызывают примерно половину всех случаев острой дисфагии, требующей немедленного дообследования и удаления пищевых остатков. При сборе анамнеза необходимо расспрашивать пациента, имеет ли место у него проблемное глотание,

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

мы — новая проблема в гастроэнтерологии

а также исключает ли он из меню специфические виды пищи, может ли питаться в ресторанах, знает ли о необходимости тщательного пережевывания пищи с целью уменьшения явных симптомов затрудненного глотания. У детей проявления данной патологии менее специфичны, нередко сопровождаются симптомами непереносимости питания, недомоганием, болями в животе, тошнотой, рвотой и отрыжкой. И у детей, и у взрослых в 10-100% (в зависимости от дизайна исследования) наблюдается изжога. Соответственно, ЭоЭ является причиной возникновения изжоги у 1-8% пациентов с рефрактерной ГЭРБ. У больных, страдающих ЭоЭ, также очень часто наблюдаются сопутствующие аллергические заболевания, такие как атопический дерматит, атопический ринит/синусит, астма и пищевая аллергия. Почти у 50-80% детей с ЭоЭ имеет место атопия, у взрослых она встречается немного реже. Последнее рекомендацию по ЭоЭ советуем пациентам обращаться к аллергологу, который может помочь оптимизировать лечение неспецифических аллергических заболеваний.

Эндоскопические признаки ЭоЭ

Когда клинические симптомы позволяют заподозрить ЭоЭ, необходимо провести верхнюю эндоскопию (ЭГДС) для осмотра пищевода, оценки и исключения других возможных причин, а также для взятия биопсии пищевода. Существует определенное количество стандартных эндоскопических признаков ЭоЭ, хотя ни один из них не является специфическим. Эндоскопические симптомы могут проявляться по отдельности или в сочетании и могут включать в себя пищеводные кольца (постоянные или проходящие); сужение пищевода; продольные бороздки, размещенные параллельно оси пищевода; бледность слизистой оболочки; застой или обеднение сосудистого рисунка; белые бляшки или выделения, которые могут ошибочно принимать за кандидозный эзофагит; хрупкую («криповидную») слизистую оболочку пищевода, в которой после проведения эндоскопа появляются разрывы. Важно отметить, что примерно у 7-10% пациентов с ЭоЭ в пищеводе никаких визуальных эндоскопических изменений не наблюдается, в связи с чем, если не будет проведена биопсия, соответствующий диагноз поставить невозможно. Согласно последнему метаанализу 100 исследований, которые сообщили об обнаружении ЭоЭ у более чем 4600 больных, включая 2700 пациентов контрольной группы, данных о чувствительности, специфичности и прогнозируемых значениях результатов только эндоскопии для постановки диагноза было недостаточно. Поэтому, несмотря на результаты эндоскопического исследования, у всех лиц с подозрением на ЭоЭ обязательно следует проводить биопсию пищевода. Для достижения максимальной информативности необходимо брать не менее 2-4 биоптатов из дистального и 2-4 из проксимального отделов пищевода. Это связано с тем, что распространение эозинофилии в пищеводе при ЭоЭ происходит неравномерно, а уровни эозинофилов в дистальных и проксимальных отделах пищевода могут колебаться. Хотя проспективных исследований в этом направлении не проводилось, принято

считать, что большое количество биопсий повышает вероятность правильной диагностики.

Гистологические признаки ЭоЭ

Эозинофильная инфильтрация пищевоного эпителия на уровне ≥ 15 эозинофилов/поле зрения подтверждает диагноз ЭоЭ. Однако сама по себе эозинофилия пищевода не является основанием для постановки диагноза ЭоЭ, и результаты биопсии необходимо рассматривать с клинической точки зрения. Существуют также сопутствующие гистологические признаки ЭоЭ, а именно: дегрануляция эозинофилов, при которой наблюдается внеклеточное отложение гранул белков эозинофилов; эозинофильные микроабсцессы, характеризующиеся скоплениями по 4 и более эозинофилов; гиперплазия базальной зоны или элонгация сети; спонгиоз; фиброз самой пластинки (в случае наличия достаточного количества субэпителиальной ткани для исследования).

Возможные диагностические ошибки

При наличии правильного сочетания клинических и гистологических данных можно поставить диагноз ЭоЭ. Несмотря на это в большинстве случаев диагностирование заболевания является очень сложным, так как полученные данные могут быть нечеткими, кроме того, может наблюдаться частичный перекрест между такими нозологическими единицами, как ЭоЭ и ГЭРБ. Таким образом, при постановке каждого диагностического критерия ЭоЭ могут возникнуть серьезные ошибки, которых следует избегать в процессе диагностики. В первую очередь это касается выявления ключевого гистологического признака ЭоЭ — эзофагеальной эозинофилии. Несмотря на существование утвержденного протокола, в соответствии с которым определяют количество эозинофилов, размер поля зрения варьирует в зависимости от модели микроскопа, который использует патолог. Поэтому для любой заданной концентрации эозинофильных лейкоцитов (эозинофил/мм²) индивидуальное количество эозинофильных лейкоцитов (эозинофил/поле зрения) будет зависеть от размера самого поля зрения. Существует вероятность, что количество эозинофилов, которое находится ниже диагностической пороговой величины согласно показателям одного микроскопа, будет превышать пороговое значение таковых показателей другого микроскопа. Поэтому, кроме определения количества эозинофильных лейкоцитов, важно обсуждать с врачом полученные данные и учитывать метод подсчета количества эозинофилов.

Важно, что обнаружение эозинофилии пищевода не всегда является подтверждением диагноза ЭоЭ. Поэтому следует проводить дифференциальный диагноз эозинофилии пищевода, который включает в себя и другие эозинофильные желудочно-кишечные расстройства, например эозинофильный гастроэнтерит, ГЭРБ, ИПП-ЧПЭ, гиперэозинофильный синдром, инфекционные заболевания, ахалазию, повышенную чувствительность к лекарственным препаратам, болезнь Крона, заболевания соединительной ткани и др. Большинство этих состояний встречаются редко, и их можно легко исключить при основной оценке. Наиболее важной, с практической точки зрения, является

дифференциальная диагностика ЭоЭ с ГЭРБ и ИПП-ЧПЭ. ГЭРБ имеет значительный клинический (изжога, дисфагия, боль в грудной клетке, отрыжка) и гистологический (эозинофилия пищевода) перекрест с ЭоЭ. Раньше считалось, что если у пациента после проведения терапии ИПП в последующем исчезли симптомы ГЭРБ и эозинофилии пищевода, то в таком случае наличие ЭоЭ исключалось и ставился диагноз ГЭРБ. Несмотря на это распознавание ИПП-ЧПЭ остается сложным.

В 2006 г. в серии описательных случаев были представлены трое пациентов детского возраста с затрудненным дыханием, выраженной дисфагией, рвотой и подозрением на ЭоЭ. У всех детей были обнаружены высокие уровни пищевой эозинофилии и наблюдалась положительная реакция на терапию ИПП. В указанном исследовании был впервые поставлен вопрос о том, следует ли эту ситуацию рассматривать как ГЭРБ или как фенотип ЭоЭ с положительной реакцией на ИПП. С того времени несколько исследований показали, что примерно у более одной трети пациентов, имеющих признаки пищевой дисфункции и эозинофилию пищевода, наблюдалась положительная реакция на ИПП-терапию. На сегодня точно не установлено, какая именно патология имеет место у таких пациентов — атипичная форма ГЭРБ, разновидность ЭоЭ, реагирующая на ИПП-терапию, или совсем другая нозологическая единица, поскольку на основании клинических признаков и pH-тестирования нельзя спрогнозировать ответ. По предварительным данным, возможном объяснением такого клинического наблюдения может быть независимый от антисекреторного противовоспалительный эффект ИПП. Распознавание ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии означает, что для улучшения диагностики ЭоЭ теперь необходимо проводить ИПП-тест не для исключения ГЭРБ, а для оценки реакции на ИПП у пациентов с подозрением на эозинофилию пищевода. Особенностью такого ИПП-теста является значительная большая его продолжительность и высокие дозировки: рекомендуется назначать ИПП в двойной дозировке (по 1 стандартной дозе 2 раза в день) на протяжении 8 нед. Несмотря на то что о рассматриваемой подгруппе пациентов известно пока немного, на данный момент считается, что подгруппа пациентов с ИПП-чувствительной пищевой эозинофилией формально должна быть исключена из диагноза ЭоЭ.

Хотя в данном тесте могут применяться любые ИПП, с учетом длительности лечения и необходимости достижения выраженного антисекреторного эффекта лучше отдавать предпочтение наиболее безопасному препарату, обладающему стойким кислотоснижающим эффектом. К таким ИПП относится пантопразол. В отличие от других лекарственных средств этой группы, которые обратно связывают в протонной помпе цистеин 813 или цистеин 321, пантопразол связывается сразу с двумя цистеинами протонных помп 813 и 822. Именно цистеин 822 обеспечивает устойчивость связи, длительность ингибирования протонной помпы и кислотной продукции. У пациентов с кислотозависимыми расстройствами после приема 40 мг пантопразола интрагастральный pH остается >3 в течение 19 ч. Если после прекращения приема



С.М. Ткач



А.Р. Левченко

других ИПП кислотность восстанавливается за счет прерывания химической связи с протонной помпой, то в случае применения пантопразола — за счет синтеза новых протонных помп. Время для восстановления ингибированной секреции кислоты составляет для лансопразола около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, а для пантопразола — примерно 46 ч. То есть, пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Кроме того, в настоящее время считается, что пантопразол является одним из лучших по переносимости, а также наиболее хорошо изученных в отношении безопасности ИПП. Программы контроля за результатами его клинического использования показали, что среди 100 тыс. пациентов с кислотозависимыми расстройствами, получающих пантопразол, неблагоприятные эффекты наблюдались только у 0,77%.

Ввиду существующих трудностей диагностики и наличия потенциальных диагностических ловушек в настоящее время разрабатываются новые методы диагностики. Последние включают в себя новую систему количественных показателей: улучшенные или новые методы получения эндоскопических изображений, получение функциональных внутритривисветных изображений пищевода, новые гистологические биомаркеры в биоптатах пищевода, неинвазивные сывороточные биомаркеры и генетическое тестирование.

Лечение ЭоЭ

Терапия ЭоЭ фокусируется как на улучшении клинических симптомов и гистологической картины биоптатов, так и на предупреждении осложнений, таких как эзофагеальные стриктуры или острая задержка пищи, которая может обусловить разрывы пищевода. В идеале основной конечной точкой лечения должны быть полная резольция симптомов и нормализация пищевоного эпителия с элиминацией всех эозинофилов, однако на практике клиническое улучшение и гистологический ответ не всегда коррелируют. Тем не менее в качестве цели терапии следует рассматривать улучшение симптоматики, хотя бы частичное снижение уровня пищевой эозинофилии, минимизацию побочных эффектов лечения и улучшение качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Такая стратегия всегда предполагает проведение динамического эндоскопического контроля с оценкой гистологического ответа после первичного курса терапии. В общем, рассматриваются три основных вида лечения: фармакотерапия, диета и эндоскопическая дилатация.

Продолжение на стр. 14.

Тема номера

С.М. Ткач, д.м.н., профессор, А.Р. Левченко,
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Эозинофильные эзофагиты — новая проблема в гастроэнтерологии

Продолжение. Начало на стр. 12.

Фармакотерапия ЭоЭ

Топические кортикостероиды. Применение топических стероидов в большинстве случаев является краеугольным камнем и средством первой линии лечения ЭоЭ. Обычно применяются стероидные противовоспалительные препараты в мультимедовых ингаляторах или небулайзерах, такие как будесонид или флутиказон, которые не ингалируются, а проглатываются. Применение этих лекарственных средств хорошо переносятся больными, чаще всего приводит к улучшению симптоматики и уменьшению эзофагеальной эозинофилии. На сегодняшний день проведено 9 рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности топических стероидов у больных ЭоЭ, в частности флутиказона против плацебо, флутиказона против преднизолона, флутиказона против эзомепразола, будесонида против плацебо и др.

В первом РКИ был рандомизирован 21 ребенок с ЭоЭ, получавший флутиказон по 440 мг 2 раза в день, и 15 детей, получавших плацебо в течение 3 мес. Гистологическая ремиссия (<1 эозинофила в поле зрения) была достигнута у 50% участников группы флутиказона и у 9% — группы плацебо, хотя улучшение симптоматики достигалось только за счет уменьшения рвоты. Сходное РКИ, проведенное у взрослых, в котором 21 пациент получал флутиказон в дозе 880 мг 2 раза в день и 15 участников — плацебо, показало, что нормализация эозинофилии отмечалась у 62% больных в группе флутиказона и ни у одного пациента в группе плацебо, хотя достоверных различий в степени улучшения дисфагии между группами не было.

В других РКИ изучалась эффективность применения у пациентов с ЭоЭ будесонида, в частности его водного раствора, смешанного с сукралозой и получившего название «оральный вискозный будесонид» (ОВВ). Так, в одном из РКИ гистологический ответ (<6 эозинофилов в поле зрения) отмечали у 87% детей, получавших ОВВ 1-2 мг/сут, и ни у одного ребенка в группе плацебо. Средний показатель выраженности симптомов улучшился также в группе, получавшей ОВВ, по сравнению с таковым в группе плацебо. Также подтвердилась в РКИ эффективность приема будесонида, в частности в виде небулайзера, у взрослых пациентов, что сопровождалось гистологическим улучшением в сравнении с применением плацебо уже через 15 дней.

Топические стероиды показали хорошую переносимость. Случаев подавления функций надпочечников, обусловленных началом применения местных стероидов, зафиксировано не было, хотя для определения возможных побочных эффектов, связанных с приемом этих препаратов, необходимо иметь достоверные данные о безопасности. Частота кандидозного эзофагита при применении топических стероидов в различных исследованиях колебалась в пределах 0-32%, несмотря на то что в большинстве таких случаев не наблюдалось симптомов, а заболевание диагностировалось случайно, во время

последующей эндоскопии. В качестве редкого осложнения сообщалось также о герпетическом эзофагите.

Если применение местных стероидов по завершению начального этапа лечения прекращается, у большинства пациентов наблюдается рецидив симптомов. Это явление характерно для всех видов терапии, поскольку ЭоЭ — хроническое заболевание и после проведения лечения симптоматика в сочетании с гистологическим ухудшением чаще всего рецидивирует. Во время одного исследования, в которое вошли 32 взрослых пациента, прошедших первичный курс лечения флутиказоном на протяжении 6 нед, за три года последующего врачебного наблюдения у 91% больных повторно появилась дисфагия (в среднем через 9 мес), а 69% пациентов нуждались в повторной терапии флутиказоном. На сегодняшний день было проведено одно РКИ по изучению эффективности поддерживающей противорецидивной терапии при ЭоЭ. В этом исследовании больные, у которых раньше наблюдался ответ на применение будесонида, были рандомизированы для дальнейшего применения небольших доз будесонида (0,5 мг/день) или плацебо на протяжении одного года. Повторное ухудшение гистологической картины и появление симптомов достоверно чаще наблюдались у больных в группе плацебо в сравнении с таковыми показателями в группе будесонида (соответственно, 100 против 50% и 64 против 36%). Полученные данные свидетельствуют о необходимости поддерживающей терапии при ведении пациентов с ЭоЭ.

Системные кортикостероиды. Системные кортикостероиды начали применять при ЭоЭ раньше топических. Первые исследования эффективности системных кортикостероидов у детей с данной нозологией показали, что лечение метилпреднизолоном приводило к полному или заметному улучшению симптомов у 19 из 20 пациентов; среднее время лечебного ответа составило около 8 дней. Несмотря на это на протяжении 6 мес после терапии у большинства детей наблюдались повторные симптомы и пищеводная эозинофилия. В одном из РКИ системных стероидов преднизон сравнивали с пероральным флутиказоном у детей (n=80). В этом исследовании преднизон по своим свойствам ослаблять симптоматику и эозинофилию пищевода был сопоставим с таковыми флутиказона, однако прием первого лекарственного средства вызывал больше побочных эффектов. В связи с этим системные стероиды в большинстве случаев рассматриваются как препараты второй линии лечения, которые применяются при недостаточной эффективности топических стероидов либо реже — на первом этапе терапии в наиболее тяжелых случаях, когда необходимо получить быстрый лечебный эффект.

Антагонисты лейкотриенов и стабилизаторы тучных клеток. В связи с предполагаемой иммунопосредованной этиологией ЭоЭ, препараты для лечения аллергии теоретически подходят и для ЭоЭ, хотя для подтверждения этого

имеется очень мало данных. Первый отчет относительно терапии с помощью антагонистов лейкотриенов монтелукаста показал положительные результаты у 6 из 8 взрослых, но его применение в дозе 20-40 мг/день сопровождалось тошнотой и рвотой. В двух недавних исследованиях была зафиксирована эффективность стандартных доз монтелукаста у 3 из 8 детей и ни у одного из взрослых. Поэтому в настоящее время он не рекомендуется в качестве препарата первой линии лечения, а рассматривается только как резервный в отдельных случаях.

Несмотря на то что сегодня тучные клетки все чаще рассматривают как ключевые элементы патогенеза ЭоЭ, стабилизаторы тучных клеток, такие как кромолин натрия, своей эффективности в клинических исследованиях не продемонстрировали и поэтому для рутинного использования при ЭоЭ не рекомендуются.

Иммуномодуляторы. Лишь в одном исследовании изучалась эффективность азатиоприна (2-2,5 мг/кг/д) у взрослых пациентов (n=3) с ЭоЭ и невосприимчивостью стероидов. Во всех случаях отмечался прекрасный гистологический ответ, однако после прекращения терапии у больных возникал рецидив, который, в свою очередь, успешно лечили кортикостероидами с плавным переходом на поддерживающее лечение азатиоприном. Однако пока недостаточно данных для того, чтобы у больных с ЭоЭ рекомендовать применение стратегии индукции и поддержания ремиссии, аналогичной применяемой при терапии воспалительных заболеваний кишечника. Таким образом, рутинное использование иммуномодуляторов ЭоЭ в настоящее время не рекомендуется, в частности из-за возможных побочных эффектов.

Биологические агенты. С учетом быстрого увеличения знаний о патогенезе ЭоЭ, были разработаны новые виды биологической терапии, направленные на ключевые факторы патогенеза. Среди таких биологических агентов наиболее детально изучены антитела к ИЛ-5. Первые результаты применения антител к ИЛ-5 (меполизумаб) показали их потенциальную способность улучшать симптоматику и гистологическую картину. После этого было проведено три РКИ, в которых наблюдалось незначительное и умеренное снижение пищевой эозинофилии, однако не было отмечено ее полного разрешения. В самом большом исследовании, в котором изучалась эффективность антител к ИЛ-5 (реслизумаб), симптомы улучшались как в опытной группе, так и в группе плацебо. Поэтому эти биологические агенты пока находятся на стадии экспериментальных исследований, недоступны для продажи и для рутинного лечения ЭоЭ не применяются.

Омализумаб, представляющий собой антитела к иммуноглобулину E, неоднократно изучался при ЭоЭ, поскольку ранее зарекомендовал себя как эффективный препарат для лечения таких атопических заболеваний, как аллергическая астма и хроническая крапивница. В процессе исследования 16 пациентов с ЭоЭ получали омализумаб, а 14 — плацебо. После завершения 16-недельного лечения достоверного улучшения гистологической картины в обеих группах не было, в связи с чем на данном этапе использовать этот агент при ЭоЭ не рекомендуется.

В единичных работах отмечено, что в биоптатах слизистой пищевода больных ЭоЭ было зафиксировано увеличение уровня фактора некроза опухоли (TNF), что предположительно является

возможностью клинического применения анти-TNF-агентов. Однако прием инфликсимаба у 3 взрослых с ЭоЭ, рефрактерных к стероидам, не показал никакого улучшения симптомов и гистологии. Поэтому в настоящее время использование этих агентов при ЭоЭ также не рекомендуется.

Будущие фармакологические агенты. Проводятся активные поиски новых средств для лечения ЭоЭ. В частности, разрабатываются моноклональные антитела к ИЛ-13 и эотаксину-3. Кроме того, проводятся исследования в области совершенствования технологий производства новых топических стероидов. Недавно был открыт новый класс препаратов, являющихся антагонистами к хемоаттрактантной рецептор-гомологичной молекуле, экспрессирующейся на Th2-клетках (CRTH2). Использование лекарственного средства этого класса в экспериментальных условиях приводило к незначительному улучшению эозинофилии пищевода. Для уточнения данного эффекта необходимо проведение дальнейших исследований.

Диетотерапия ЭоЭ

Так как получение с пищей пищевых аллергенов может способствовать возникновению ЭоЭ у многих пациентов, идентификация пищевых аллергенов и воздержание на них могут рассматриваться как комплексная важная составляющая лечения ЭоЭ. Существуют три основных стратегии диетической терапии при ЭоЭ: элементная диета, элиминационная диета с исключением 6 продуктов (SFED) и целевая элиминационная диета. Если больной решает начать лечение при помощи диеты, врач-аллерголог может определить необходимость и целесообразность ее проведения при помощи специального тестирования на наличие пищевой аллергии.

Не содержащая аллергенов элементная диета, в которой используются продукты, богатые аминокислотами, основными углеводами и среднепеченочными триглицеридами, показала свою эффективность при лечении детей с ЭоЭ. Первые исследования эффективности такого подхода продемонстрировали, что у всех 10 детей, которые находились на этой диете, наблюдалось или полное выздоровление, или улучшение симптомов и эозинофилии пищевода в течение 2-6 нед. Большое исследование с участием 51 ребенка с ЭоЭ, в котором пациентов лечили, используя элементную диету, показало, что у 49 (96%) больных отмечалось явное улучшение симптомов и эозинофилии пищевода в среднем через 9 дней. Подобные результаты были получены еще в нескольких подобных исследованиях. На практике применение элементной диеты может вызывать определенные трудности, связанные с дороговизной и неприятным вкусом ингредиентов либо необходимостью введения последних в некоторых случаях через энтеральный зонд.

В связи с этим была разработана эмпирическая SFED-диета, исключающая потребление шести распространенных пищевых аллергенов: молока, яиц, пшеницы, сои, морепродуктов и орехов. Ее первое ретроспективное исследование показало хорошую сравнимость с элементной диетой, при этом у 74% пациентов был отмечен хороший гистологический ответ (10 эозинофилов/поле зрения), а у 95% участников наблюдалось симптоматическое улучшение. Повторное введение пищи этим больным после первоначального улучшения показало, что наиболее частым пищевым триггером было молоко, менее частыми — пшеница, яйца и соя. В недавнем исследовании среди 50 взрослых пациентов с ЭоЭ,

получавших SFED-диету, у 64% была отмечена полная гистологическая ремиссия (5 эозинофилов/поле зрения), а у 94% наблюдалось улучшение симптомов. После повторного введения пищи наиболее часто идентифицированными аллергенами были пшеница и молоко.

Наконец, еще одним подходом к лечению с помощью диеты является целевая элиминационная диета, при которой из рациона исключаются пищевые аллергены, идентифицированные с помощью аллергического тестирования. В одном из первых исследований эффективности такого подхода у 26 детей с ЭоЭ полную или частичную реакцию на лечение отметили у 24 пациентов, при этом молоко и яйца были наиболее распространенными идентифицированными аллергенами при скарификационных пробах, а пшеница и соя – при кожных аллергических пробах. Несмотря на то что последующие исследования также показали хорошие результаты, уровень эффективности такого подхода у детей составляет 55-75% случаев. К сожалению, у взрослых она потенциально ниже.

Эндоскопическая дилатация

Окончательным методом лечения ЭоЭ, применяемого у пациентов со сформировавшейся стриктурой пищевода или узким просветом пищевода, а также при симптомах выраженной дисфагии, является эндоскопическая дилатация пищевода. Это эндоскопическая дилатация пищевода, а также при симптомах выраженной дисфагии, является эндоскопическая дилатация пищевода, а также при симптомах выраженной дисфагии, является эндоскопическая дилатация пищевода. Это эндоскопическая дилатация пищевода, а также при симптомах выраженной дисфагии, является эндоскопическая дилатация пищевода.

Однако, по данным исследований последних лет, опасения, связанные с высокой частотой осложнений дилатации пищевода, преувеличены. Так, согласно двум последним систематическим обзорам, собравшим информацию почти о 500 пациентах, у которых проведено приблизительно 1000 дилатаций, перфорация отмечалась всего в 3 случаях (0,3%). Помимо более высокой безопасности дилатация пищевода эффективно влияет на улучшение симптомов дисфагии, несмотря на то что последняя не оказывает никакого влияния на подлежащее эозинофильное воспаление. В одном большом исследовании эффективности дилатации среди 42 пациентов с ЭоЭ у 81% симптомы исчезли через 3 мес, у 46% – через год, а у 41% – через 2 года. Несмотря на то что у 74% больных после процедуры отмечалась ретроградная боль, все они сочли процедуру приемлемой для проведения.

Таким образом, эндоскопическая дилатация пищевода может быть безопасным и эффективным методом лечения пациентов с ЭоЭ, у которых наблюдаются стриктуры или узкий просвет пищевода, а применение дилатации поддерживается в обновленных согласованных рекомендациях. Стандартный подход подразумевает откладывание

дилатации пищевода во время исходной (диагностической) эндоскопии, за исключением случаев, когда наблюдается критическое сужение, в пользу проведения дилатации во время последующей эндоскопии, которая проводится для оценки реакции на медикаментозное или диетическое лечение. Все еще обсуждается выбор расширителя для дилатации пищевода. Расширение с помощью надувного баллона предлагает теоретические преимущества, поскольку снижается поперечная сила воздействия и имеется возможность четко определить размер пищевода, непосредственно визуализировать расширение, а также прекратить его в случае угрозы разрыва стенки. Применение зонда-бужа позволяет проводить расширение всего пищеводного просвета одним движением, обеспечивает эндоскописту тактильное восприятие сопротивления, а также стоит дешевле. Для определения наиболее безопасного и эффективного метода дилатации необходимо проведение дальнейших исследований. В общем, к дилатации пищевода следует подходить рассудительно, перед эндоскопией необходимо обсудить с пациентами ее риски и преимущества, в том числе высокую вероятность возникновения дискомфорта в грудной клетке после проведения процедуры.

Заключение

За последние два десятилетия ЭоЭ значительно трансформировался и перешел из разряда редких диагнозов в разряд распространенных заболеваний. Учитывая, что при данной патологии нет индивидуальных патогномичных клинических, эндоскопических или гистологических симптомов, ЭоЭ рассматривается как клинико-патологическое состояние, для диагностики которого необходимо учитывать все признаки. Последние согласованные рекомендации констатируют, что диагноз ЭоЭ устанавливается при наличии симптомов нарушения функции пищевода, ≥ 15 эозинофилов/поле зрения в биоптатах пищевода, а также при исключении других причин эозинофилии пищевода, в том числе ИПП-чувствительной пищевой эозинофилии. После подтверждения диагноза могут применяться три основных метода лечения: медикаментозное лечение, диета и дилатация пищевода.

На рисунке представлен практический подход к диагностике и лечению ЭоЭ, а также резюмируются идеи, рассмотренные выше.

Когда клинически имеется подозрение на ЭоЭ, для начальной оценки используется ЭГДС. С целью повышения диагностической чувствительности ЭГДС необходимо провести, по крайней мере, 2-4 биопсии из дистального и проксимального отделов пищевода, независимо от того, имеются ли визуальные изменения в этих участках или нет. Если в биоптате определяется эозинофилия ≥ 15 эозинофилов/поле зрения, можно заподозрить ЭоЭ, хотя ставить окончательный диагноз рано. Во-первых, необходимо исключить наличие других состояний, которые вызывают эозинофилию пищевода, во-вторых, следует провести 8-недельный ИПП-тест с двойными дозами ИПП (с целью исключения ИПП-ЧПЭ). При этом целесообразно использовать эффективный, безопасный и хорошо переносимый ИПП, такой как пантопрозол. В случае, если при повторной эндоскопии с биопсией симптомы эозинофилии пищевода улучшились или исчезли, пациент не страдает ЭоЭ в его настоящем определении. Если при последующей клинической

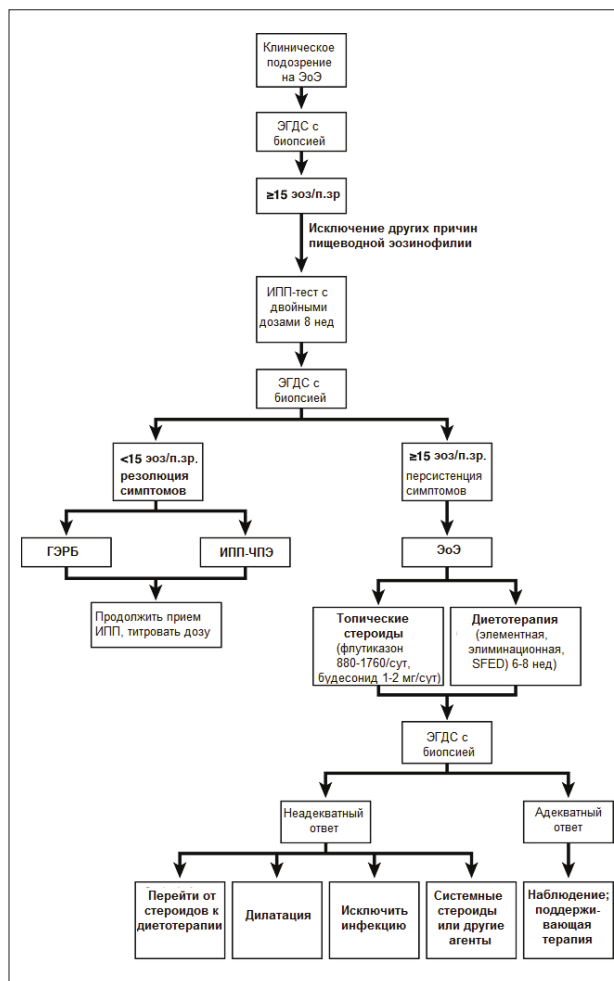


Рис. Практический подход к ведению больных с ЭоЭ

оценке у больного исключается наличие ГЭРБ, ему можно ставить диагноз ИПП-ЧПЭ и затем продолжать поддерживающее лечение ИПП в минимально эффективной дозе. Наоборот, если при повторной эндоскопии симптомы и эозинофилия пищевода сохраняются на одинаковом уровне ≥ 15 эозинофилов/поле зрения, в таком случае ставится окончательный диагноз ЭоЭ.

После этого первый этап лечения может быть проведен с помощью топических стероидов или путем применения элиминационной диеты. В случае, если выбраны топические стероиды, их доза должна колебаться в пределах 880-1760 мкг/сут для флутиказона или 1-2 мг/сут для будесонида в сочетании с 5 г сахарозы (препараты применяют 2 раза в день с соблюдением четко определенной дозы). В случае выбора лечения при помощи диеты, в зависимости от предпочтений пациента, наличия профессионального опыта, результатов аллергического тестирования, а также тяжести заболевания, можно рекомендовать целевую элиминационную диету, эмпирическое исключение шести пищевых продуктов (молока, яиц, пшеницы, сои, морепродуктов и орехов) либо элементную диету. Как фармакологическое, так и диетическое лечение вначале назначается на 6-8 нед, после чего проводится повторная эндоскопия. Если имеет место существенное улучшение гистологической картины, можно продолжить наблюдение за пациентом

или назначить противорецидивную терапию.

В случае, если соответствующая клиническая реакция отсутствует, рассматривают возможность использования дополнительных методов лечения. Если вначале были выбраны стероиды, на втором этапе применяют элиминационную диету или наоборот. В случае, если ни один из методов не дает положительных результатов, относительно стратегии проведения последующего лечения имеется очень мало данных, поэтому выбор дальнейшей терапии должен осуществляться для каждого пациента индивидуально. Эндоскопическая дилатация может рассматриваться в случаях наличия критических стриктур, сужения пищевода или постоянных кольцевидных стриктур, которые объясняют затрудненное глотание. Кроме того, необходимо исключить возможное инфекционное поражение пищевода, например кандидозный эзофагит. В случае, если симптомы сильно выражены или необходимо достичь быстрого эффекта, можно рассматривать первичное применение системных стероидов. В отдельных случаях рассматривают также применение других агентов. В перспективе изучение и внедрение новых информативных биомаркеров смогут сделать процесс диагностики ЭоЭ менее инвазивным, а начальный выбор лечения – индивидуализированным.