УДК 616.329 – 002 – 056.3 – 053.5 – 08

Городиловська М. І.,
аспірант кафедри педіатрії
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ЕОЗИНОФІЛЬНОГО ЕЗОФАГІТУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Анотація. У статті розглянуто сучасні підходи до діагностики і лікування еозинофільного езофагіту у дітей шкільного віку. Обстежено 44 дитини з підозрою на еозинофільний езофагіт, ендоскопічно та морфологічно діагноз підтверджено лише у 25, які склали основну групу. Групу контролю склали 19 дітей, у яких морфологічно було поставлено діагноз пептичного рефлюкс-езофагіту. Діти основної групи отримували елімінаційну або гіпоалергенну дієту, левоцетиризин та про біотичний середник на основі Lactobacillus reuteri протягом одного місяця. Діти контрольної групи отримували стандартну протирефлюксну терапію та елімінаційну або гіпоалергенну дієту. Встановлено, що застосування антигістамінних середників та пробіотика на основі L. reuteri у віковому дозуванні на фоні елімінаційної або гіпоалергенної дієти у дітей шкільного віку з морфологічно верифікованим діагнозом еозинофільного езофагіту значно покращує перебіг захворювання та сприяє покращенню ендоскопічних та морфологічних показників захворювання.

Ключові слова: еозинофільний езофагіт, діти шкільного віку, елімінаційна дієта, пробіотик на основі L. reuteri.

Постановка проблеми. Одна з актуальних проблем сучасної медицини, яка привертає пильну увагу педіатрів та дитячих гастроентерологів, – це захворювання верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, що зумовлено значною розповсюдженістю зазначеної патології і тенденцією до її зростання серед дитячого населення [1].

За останні роки уявлення про захворювання стравоходу докорінно змінилися. Рефлюкс-езофагіт модифікувався у гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (далі ГЕРХ). На сьогодні ГЕРХ є однією з актуальних проблем дитячої гастроентерології і займає одне з перших місць поміж захворювань органів травлення [2; 3]. Від початку XXI століття спостерігається чітка тенденція зростання частоти ГЕРХ у всіх вікових групах [4; 5; 6; 7]. Сьогодні лікарі зіткнулися з новою клінічною формою ураження стравоходу – еозинофільним езофагітом (далі ЕоЕ). В Україні та Росії цей термін з'явився зовсім недавно, тоді як у США та Європі ця патологія вже декілька десятиріч займає одне з провідних місць у структурі гастроентерологічних захворювань [8].

Еозинофільний езофагіт – це захворювання, яке характеризується вираженою ізольованою еозинофільною інфільтрацією стравоходу, клінічно проявляється симптомами, схожими у хворих з ГЕРХ, зустрічається у дітей та дорослих. ЕоЕ не відповідає на інтенсивну антисекреторну терапію, але його симптоми, як правило, зникають при виключенні специфічних харчових алергенів [9]. Дисфагія, глотковий рефлекс аж до блювання, гостра обструкція стравоходу, задишка, паніка – ці симптоми ЕоЕ значно погіршують якість життя пацієнтів [10]. ЕоЕ може ускладнюватись стриктурами стравоходу, утворенням кілець Schatzki та ахалазією. Ці ускладнення пов'язані з тим, що еозинофільне запалення може спричиняти розвиток фіброзу і ремоделювання стравоходу [11].

За останні 10 років спостерігається значний прогрес у вивченні еозинофільного езофагіту. Так, наприклад, стало відомо, що дане захворювання маніфестує переважно в дитячому віці [12]. Спостерігається висока частота асоціації ЕоЕ з алергічними захворюваннями. Утруднене ковтання спостерігається у 90% хворих з ЕоЕ. При проведенні ендоскопії у 25% випадків виявляють незмінену слизову оболонку стравоходу. Дані pH-метрії у більшості хворих характеризуються відсутністю кислого рефлюкса та наявністю різних моторних порушень. При цьому в одного і того ж пацієнта гіпо- та гіпермоторні порушення можуть чергуватися [13].

Для практикуючого лікаря достатньо утрудненою залишається диференційна діагностика ЕоЕ. Американською асоціацією гастроентерологів були розроблені диференційно-діагностичні критерії ГЕРХ та ЕоЕ, згідно з якими при рефлюкс-езофагіті в полі зору виявляють 7-10 еозинофілів, а при ЕоЕ – більше 15. На відміну від ГЕРХ, яка локалізується у дистальних відділах стравоходу, ЕоЕ займає проксимальні відділи або всю площу стравоходу. Проте, незважаючи на наявність чітких критеріїв, необхідно пам'ятати, що для виключення ГЕРХ клініцист повинен володіти сукупністю клінічних та гістологічних даних [8].

На розвиток еозинофільного езофагіту впливає три групи факторів: харчові алергени, генетична схильність та активація Т-хелперів 2-го типу (Th2). Про значення алергенів зовнішнього середовища у патогенезі захворювання свідчить асоціація ЕоЕ з іншими атопічними захворюваннями. Так, близько 14-70% хворих з ЕоЕ мають бронхіальну астму, 81% – харчову алергію, 40-70% – алергічний риніт, 6% – в анамнезі спостерігались епізоди анафілаксії. В цілому 28-86% дорослих та 42-93% дітей, які хворіють ЕоЕ, мають алергічні захворювання на момент звернення та близько 50-60% – в анамнезі [14].

На сьогоднішній день вчені висловлюють думку про те, що еозинофільний езофагіт є одним із проявів загальної атопічної реакції організму (разом з атопічним дерматитом, бронхіальною астмою, харчовою алергією та іншими захворюваннями) [14].

Зважаючи на те, що з кожним роком кількість хворих дітей з еозинофільним езофагітом значно збільшується [15], проблема його діагностики та лікування залишається актуальною.

Стан проблеми в Україні. На сьогодні в Україні проблема еозинофільного езофагіту, зокрема у дітей, вивчена недостатньо. Досить часто помилковим діагнозом при наявності езофагіту є ГЕРХ. На думку про еозинофільний езофагіт наводить відсутність позитивної динаміки гастроезофагеальних симптомів на фоні традиційної медикаментозної терапії [16]. Для практикуючого лікаря досить складною є проблема диференційної діагностики ЕоЕ та ГЕРХ [8]. Немає уніфікованого алгоритму діагностики та лікування дітей з ЕоЕ. При ендоскопічній фіброгастроскопії немає достовірної різниці між макроскопічними особливостями ЕоЕ та рефлюкс-езофагіту. Тому без біопсії говорити навіть про початкову діагностику ЕоЕ неможливо [8]. Ось чому перед клініцистами та морфологами поставлено досить складне завдання – навчитись правильно діагностувати ЕоЕ та диференціювати його від інших захворювань.

Мета дослідження – дослідити ефективність комплексної терапії еозинофільного езофагіту у дітей шкільного віку.

Методи та матеріали. Під нашим спостереженням знаходилось 44 дитини віком 6-17 років, які лікувалися у відділенні дитячої гастроентерології міської дитячої клінічної лікарні міста Львова. Дітям проводилась ендоскопічна фіброгастродуденоскопія (далі ЕФГДС), під час якої було запідозрено діагноз еозинофільного езофагіту. Усім було взято біопсійний матеріал з проксимального, середнього та дистального відділів стравоходу для подальшої верифікації діагнозу. Для підтвердження ймовірної ролі харчової алергії у розвитку цієї патології було проведено лабораторні дослідження (загальний аналіз крові та рівень загального сироваткового IgE) та шкірні прик-тести зі стандартними наборами алергенів виробництва МП «Імунолог» (Вінниця, Україна). Визначення загального IgE проводилося методом ІФА з набором реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Залежно від результатів морфологічного дослідження всі діти були розподілені на 2 групи. Основну групу склало 25 дітей (68% хлопчиків та 32% дівчаток) з підтвердженим морфологічно діагнозом ЕоЕ.

Групу контролю склало 19 дітей (58% хлопчиків та 42% дівчаток), у яких діагноз ЕоЕ не підтвердився, а морфологічно було виставлено пептичний рефлюкс-езофагіт. Діти контрольної групи отримували стандартну протирефлюксну терапію та елімінаційну або гіпоалергенну дієту (залежно від результатів шкірних алергопроб). Дітям основної групи була призначена елімінаційна або гіпоалергенна дієта, левоцетиризин – 5 мг 1 раз/добу вранці натще, пробіотичний препарат, що містить Lactobacillus reuteri, в дозі 108 життєздатних бактерій/таблетку – по 1 таблетці 1 раз/ добу незалежно від прийому їжі. Курс лікування тривав протягом одного місяця, після чого проводилась повторна ЕФГДС з біопсією для визначення ефективності проведеного лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Діти основної та контрольної груп на початку дослідження були подібними за своїми основними медико-біологічними показниками та потребували проведення додаткового обстеження та відповідного лікування.

У подальшому дітям обох груп проводились шкірні алергопроби, визначення загального сироваткового IgE та морфологічне дослідження біоптатів СО стравоходу.

Для визначення ролі харчової алергії та причинних харчових алергенів, ми проводили шкірне алерготестування.У результаті проведених шкірних прик-тестів ми отримали наступні дані (рис.1): позитивні проби на буряк у 8% дітей основної та 5% дітей контрольної групи, банан – у 8% та 5% дітей відповідно, виноград – у 16% та 10,5% дітей відповідно, кавун – у 20% та 16% дітей відповідно, томати – у 28% та 10,5% дітей відповідно, куряче м'ясо – у 60% та 37% дітей відповідно, яловичину – у 20% дітей основної групи, свинину – у 24% та 5% дітей відповідно, хек – у 68% та 53% дітей відповідно, білок курячого яйця – у 80% та 74% дітей відповідно, апельсини – у 60% та 53% дітей відповідно, минтай – у 68% та 58% дітей відповідно, жовток курячого яйця – у 84% та 74% дітей відповідно, казеїн коров'ячого молока – у 76% та 68% дітей відповідно, лимон – у 56% та 26% дітей відповідно, моркву – у 20% та 5% дітей відповідно, сою – у 64% та 63% дітей відповідно, вівсяну крупу – у 16% та 5% дітей відповідно, мандарини – у 60% та 42% дітей відповідно, малину – у 36% та 16% дітей відповідно, короп – у 60% та 47% дітей відповідно, какао – у 44% та 21% дітей відповідно. У 4 дітей (16%) основної групи та 5 дітей (26%) групи контролю харчові алергопроби були негативні.

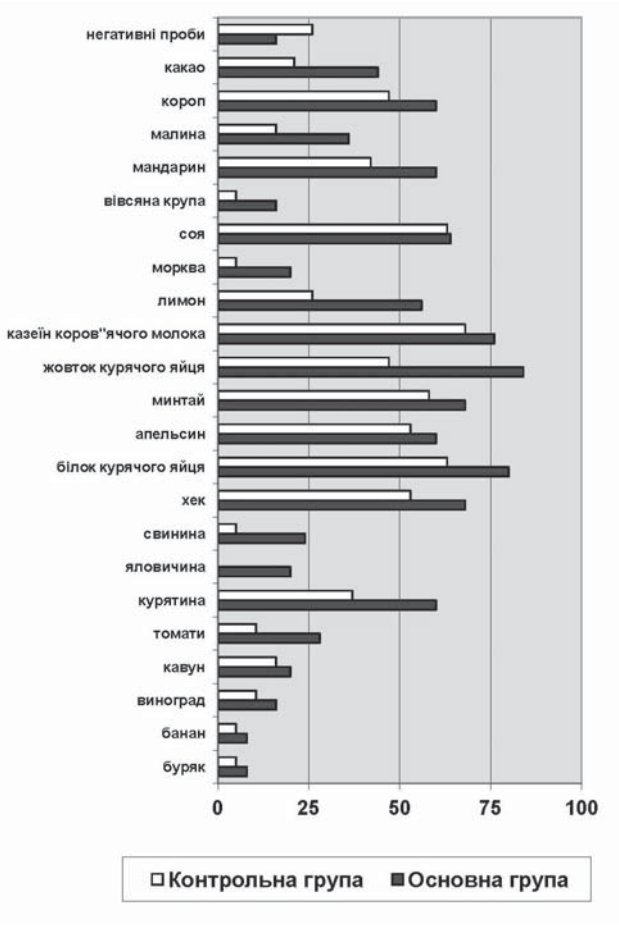


Рис. 1. Розподіл дітей основної та контрольної груп за результатами шкірних прик-тестів

Для прогнозування розвитку та діагностики атопії у дітей ми визначали рівень загального сироваткового IgE. Його рівень у дітей основної групи склав 140,516±62,05 МО/мл проти 90,492±33,34 МО/мл у дітей контрольної групи, що

свідчить про те, що в основній групі атопічне захворювання є цілком вірогідним, а в контрольній – його не можна виключити.

Для верифікації діагнозу еозинофільного езофагіту було проведено морфологічне дослідження біоптатів слизової оболонки (далі СО) стравоходу. Основним критерієм підтвердження діагнозу було більше 15 еозинофілів у полі зору мікроскопа високого розширення (х400) та наявність еозинофільних мікроабсцесів.

Так, у дітей основної групи у біоптатах слизової стравоходу було 17,28±2,37 еозинофіла у полі зору як у дистальному, так і в середньому відділі стравоходу, в той час як у біоптатах СО стравоходу контрольної групи переважала нейтрофільна інфільтрація та поодинокі еозинофіли в полі зору лише у дистальному його відділі (3,28±1,768). Еозинофільні мікроабсцеси були виявлені у 28% біоптатів СО дітей основної групи, дегрануляція еозинофілів – у 12%, гіперплазія базального шару епітелію (більше 20% товщини епітелію) – у 60% дітей основної та 37% дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 84% та 58% дітей відповідно (рис.2).

Після проведеного лікування ми отримали однонаправлені зміни ендоскопічних та морфологічних показників в обох групах (табл.1). Так, множинні білісуваті налети діаметром 0,1-0,2 см по типу «крипт-абсцесів», які були виявлені при первинній ЕФГДС повністю розсмоктались у 72% дітей основної та 63% дітей контрольної групи, у 28% та 37% дітей відповідно – часково. Кількість еозинофілів у біоптатах слизової оболонки стравоходу зменшилась у двох групах, зокрема в основній групі вона становила 4,4±1,6 еозинофіла в п/з проти 17,28±2,37 еозинофіла в п/з на початку дослідження ($p<0.05$), а у групі контролю 1,12±0,88 еозинофіла в п/з проти 3,28±1,768 відповідно. У біоптатах СО дітей основної групи не було виявлено еозинофільних мікроабсцесів та дегрануляції еозинофілів, а гіперплазія базального шару епітелію та міжклітинний набряк утримувалися у 28% та 20% біоптатів відповідно. Що стосується біоптатів СО дітей контрольної групи, то після проведеного

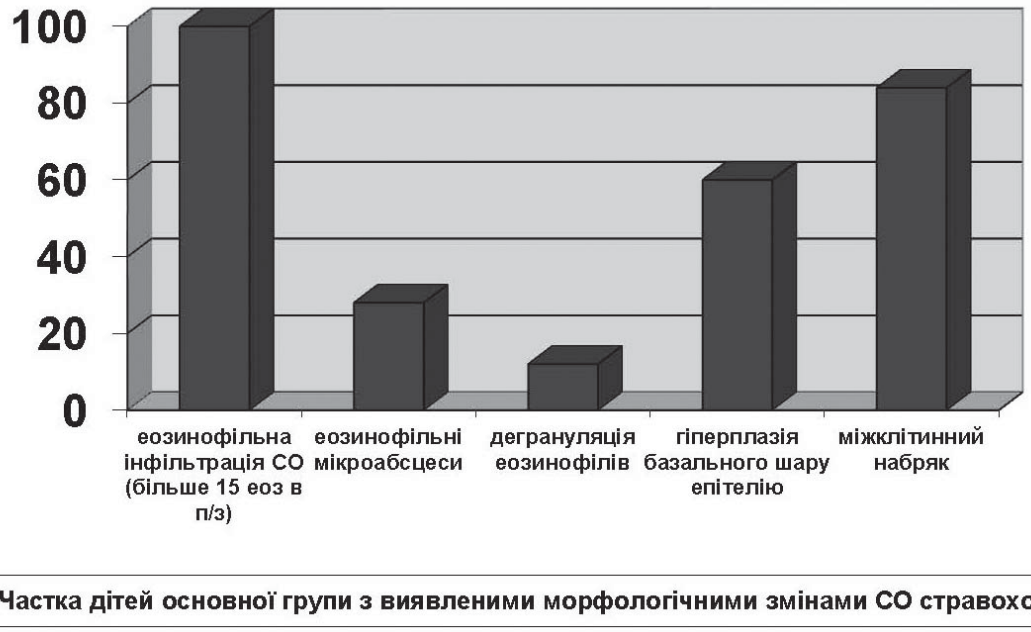


Рис. 2. Розподіл дітей основної групи за виявленими морфологічними змінами у біоптатах СО стравоходу

Таблиця 1

Ендоскопічні та морфологічні показники слизової оболонки стравоходу у дітей основної та контрольної груп

	На початку дослідження		Після проведеної терапії	
	Основна група	Група контролю	Основна група	Група контролю
Ендоскопічні: множинні білісуваті налети діаметром 0,1-0,2 см по типу «крипт-абсцесів» (%)	100%	100%	28%	37%
Морфологічні: еозинофільна інфільтрація СО (еоз в п/з) еозинофільні мікроабсцеси (%) дегрануляція еозинофілів гіперплазія базального шару епітелію (%) міжклітинний набряк (%) нейтрофільна інфільтрація	 17,28±2,37 28% 12% 60% 84% 0	 3,28±1,768 0% 0% 42% 58% 100%	 4,4±1,6* 0% 0% 28% 20% 0	 1,12±0,88 0% 0% 32% 16% 10,5%

Примітка *– вірогідність відмінностей між показниками основної групи при другому дослідженні ($p<0.05$)

лікування тут спостерігалася теж позитивна динаміка: нейтрофільна інфільтрація утримувалася лише у 10,5% біоптатів проти 100% на початку дослідження, гіперплазія базального шару епітелію та міжклітинний набряк утримувалися у 32% та 16% біоптатів відповідно проти 42% та 68% відповідно на початку дослідження.

Висновки. Результати нашого дослідження дозволяють зробити висновок, що застосування антигістамінних середників та пробіотика на основі L. reuteri у віковому дозуванні на фоні елімінаційної або гіпоалергенної дієти протягом одного місяця у дітей шкільного віку з верифікованим морфологічно діагнозом еозинофільного езофагіту значно покращує перебіг захворювання та сприяє покращенню ендоскопічних та морфологічних показників захворювання.

Література:

1. Бєлоусов Ю.В. Гастроентерологія дитячого віку / Ю.В. Бєлоусов. – К., 2007. – 400 с.
2. Шаламай М.О. До проблеми сучасних поглядів на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу у дітей / М.О. Шаламай, В.Г. Майданник // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2010. – № 15. – С. 277–280.
3. Шадрін О.Г. Ефективність застосування інгібіторів протонної помпи для ерадикаційної терапії у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою / О.Г. Шадрін, Л.В. Ігнатко, С.І. Герасимюк // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 1. – С. 81–85.
4. Эндоскопическая и морфологическая диагностика гастроэзофагеального рефлюкса / М.М. Абакумов, И.Е. Галанкина, Т.П. Пинчук [и др.] // Вестник хирургии. – 2004. – Т. 163. – № 6. – С. 11–16.
5. Бельмер С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь / С.В. Бельмер // РМЖ. – 2008. – Т. 16. – № 3. – С. 144–147.
6. Маев И.В. Достижения в диагностике и лечениии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 49–52.
7. Gold B.D. Outcomes of pediatric gastroasophageal reflux disease: in the first year of life, in childhood, and in adults… Oh, and should we really leave Helicobacter pylory alone? / B.D. Gold // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2003. – Vol. 37. – S. 33–39.
8. Эозинофильный эзофагит в современной клинической практике. По итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели, 6–8 октября, г. Москва // Здоров'я України. – 2008. – № 19 / 1. – С. 46–47.
9. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией /
10. П.В. Шумилов, М.И. Дубровская, О.В. Юдина [и др.] // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5. – № 10. – С. 19–25.
11. Richter J.E. How to manage refractory GERD? / J.E. Richter // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol. 4. – № 12. – P. 658–664.
12. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment: Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition / G.T. Furuta, C.A. Liacouras, M.H. Collins [et al.] // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 133. – № 4. – P. 1342–1363.
13. An antibody IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis / A.H. Assa'ad, S.K. Gupta, M.H. Collins [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141. – № 5. – P. 1593–1604.
14. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults / C. Liacouras, G. Furuta, I. Hirano [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128. – № 1. – P. 3–20.
15. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate / J.E. Teitelbaum , V.L. Fox, F.J. Twarog [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122. – № 5. – P. 1216–1225.
16. Соломенцева Т.А. Эзофагит как междисциплинарная проблема / Т.А. Соломенцева // Ліки України. – 2009. – № 6. – С. 59–64.

Городиловська М. И. Эффективность комплексной терапии эозинофильного эзофагита у детей школьного возраста

Аннотация. В статье рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению эозинофильного эзофагита у детей школьного возраста. Обследовано 44 ребенка с подозрением на эозинофильный эзофагит, эндоскопически и морфологически диагноз подтвержден только в 25, составивших основную группу. Группу контроля составило 19 детей, у которых морфологически был поставлен диагноз пептического рефлюкс – эзофагита. Дети основной группы получали элиминационную или гипоаллергенную диету, левоцетиризин и пробиотический препарат на основе Lactobacillus reuteri в течение одного месяца. Дети контрольной группы получали стандартную антирефлюксную терапию и элиминационную или гипоаллергенную диету. Установлено, что применение антигистаминных средств и пробиотика на основе L. reuteri в возрастной дозировке на фоне элиминационной или гипоаллергенной диеты у детей школьного возраста с морфологически верифицированным диагнозом эозинофильного эзофагита значительно улучшает течение заболевания и способствует улучшению эндоскопических и морфологических показателей заболевания.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, дети школьного возраста, элиминационная диета, пробиотик на основе L. Reuteri.

Horodylovska M. The efficacy of adjuvant therapy of eosinophilic esophagitis in children of school age

Summary. The article describes current approaches to diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children of school age. The study involved 44 children with suspected eosinophilic esophagitis, endoscopic and morphological diagnosis was confirmed only in 25 of them, which formed the main group. The control group consisted of 19 children who were morphologically diagnosed peptic reflux esophagitis. Children of the main group received elimination or hypoallergenic diet, Levocetirizine and probiotic based on Lactobacillus reuteri for one month. Control children received standard antireflux therapy and elimination or hypoallergenic diet. It was established that the use of antihistamines and probiotic based on L. reuteri in the age dosage with elimination or hypoallergenic diet in school-age children with morphologically verified diagnosis of eosinophilic esophagitis significantly improves the disease and improves endoscopic and morphological parameters of the disease.

Key words: eosinophilic esophagitis, school-age children, elimination diet, probiotic based on L. reuteri.