



Н. Б. Губергриц¹, С. В. Музыка²

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

² Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев

Клиническое наблюдение эозинофильного эзофагита в сочетании с макроамилаземией

Эозинофильный эзофагит — одно из наиболее распространенных заболеваний пищевода и ведущая причина дисфагии и вклинения пищевого комка у детей и взрослых. Приведено клиническое наблюдение пациента с эозинофильным эзофагитом и макроамилаземией. Изложены рекомендации Объединенного Европейского гастроэнтерологического общества, основанные на данных доказательной медицины, по диагностике, способам лечения эозинофильного эзофагита и наблюдения за пациентами с данной патологией. Приведено определение и формы макроамилаземии, клиническая значимость и прогноз.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, дисфагия, вклинение пищи, макроамилаземия, дифференциальная диагностика, топические кортикостероиды, ингибиторы протонной помпы, элиминационная диета.

С течением времени количество болезней, с которыми сталкивается человечество, неуклонно возрастает; число одних увеличивается за счет улучшения диагностических возможностей, тогда как количество других напрямую отражает обратную сторону «золотой медали» прогресса. Но появление некоторых недугов, так же, как и их диагностика, стало возможным только благодаря особенностям современного образа жизни и питания человека, состояния окружающей среды и появлению новейших методов диагностики. Пока ведущие мировые ученые трудятся над созданием ультрасовременных лекарств, способных побороть новые болезни, врачи практической медицины познают не только нюансы диагностики и лечения давно известной патологии, но и секреты недавно обнаруженных заболеваний, тонкости их диагностики и пути возможной коррекции.

Клинический случай

В феврале 2018 г. на консультативный прием профессора Донецкого национального медицинского университета обратился зубной техник Г., 23 лет, который не предъявлял жалоб на момент

осмотра, но поведал интересную медицинскую историю о своем заболевании.

Анамнез болезни

Впервые ухудшение самочувствия пациент отметил в январе 2013 г., когда после 5-месячного пребывания в Польше (миграция с целью получения образования) появились эпизоды рвоты, сопровождающейся диареей и снижением массы тела. Диагностирован синдром раздраженной кишки. Назначенная терапия способствовала быстрому восстановлению нормального самочувствия. В мае 2017 г. пациент вернулся в Украину. Через 2 нед развилась резкая боль в животе, сопровождавшаяся потерей сознания и субфебрильной температурой. Проведен скрининг нарушения ритма, неврологических нарушений, эпи-статуса, гипер- и гипогликемии. Соответствующие причины потери сознания не подтверждены. Причина потери сознания осталась невыясненной. В ходе обследования обнаружены антитела к вирусу герпеса 1-го типа, описторхису, лямблиям, назначена противопаразитарная терапия. В августе 2017 г. зафиксировано повышение уровня амилазы крови и аланинаминотрансферазы до 1,5 нормы. Тесты на маркеры инфицирования и репликации вирусных

гепатитов В и С были отрицательными. На фоне гепатопротекторной терапии уровни трансаминаз нормализовались, однако гиперамилаземия сохранялась.

В октябре 2017 г. возникло резкое ухудшение самочувствия, которое клинически проявлялось выраженной диареей и повышением температуры до субфебрильных цифр. В ходе лабораторного обследования отмечена гиперамилаземия (до 2 норм), эозинофилия (6,7%) при сохраненном содержании фекальной эластазы, амилазы в моче, функциональных печеночных и почечных проб. При проведении верхней эндоскопии заподозрена грыжа пищевого отверстия диафрагмы, диагностирован рефлюкс-эзофагит, недостаточность пищеводно-желудочного жома и дуоденогастральный рефлюкс. Несмотря на проведенное лечение, периодически возникали эпизоды затруднения пассажа пищи по пищеводу. Для облегчения ее прохождения пациенту требовалось постучать себя по груди, попрыгать, покашлять, выпить воды, теплый чай. Периодически беспокоили неприятные ощущения в животе неясной локализации. Пациент принимал высокие дозы ферментных препаратов («Креон» — 50 тыс. ЕД липазы с основным приемом пищи, 30 тыс. ЕД липазы — с промежуточными приемами пищи) без видимого эффекта. Эти жалобы и отсутствие положительной динамики на фоне медикаментозной терапии заставили пациента задуматься о состоянии своего здоровья и согласиться на более углубленное исследование — проведение компьютерной томографии с контрастированием (январь 2018 г.), в ходе которой органическая патология не выявлена. Диссонанс между неудовлетворительным самочувствием и относительно нормальными результатами исследования побудили больного обратиться за консультативной помощью.

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, малярию, венерические заболевания, ВИЧ, травмы и оперативные вмешательства отрицает. Аллергологический анамнез отягощен: отмечал появление крапивницы при приеме неизвестного медикаментозного препарата, страдает аллергическим ринитом (обострения переносит ежегодно с августа до конца сентября), при проведении внутрикожных проб установлен аллерген — амброзия. Вредных привычек не имеет (алкоголем не злоупотребляет, прием наркотических веществ отрицает). Наследственный анамнез отягощен: отец пробанда страдает поллинозом и имеет пищевую аллергию на морепродукты.

Данные объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования на момент обращения (2018)

При объективном осмотре общее состояние относительно удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, пониженного питания (индекс массы тела — 18,5 кг/м²). Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски, следов внебольничных инъекций нет. Периферических отеков нет. Температура тела — 36,6 °С. Периферические лимфоузлы не увеличены. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук, аускультативно — везикулярное дыхание. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах нормативных границ. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, дополнительные шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений — 68 в 1 мин, пульс — 68 в 1 мин, удовлетворительных свойств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 110 и 70 мм рт.ст. Язык розовый, обложен белым налетом, с отпечатками зубов по краям, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный. Симптомы Кера, Ортнера, раздражения брюшины отрицательны. Печень не выступает из-под края правой реберной дуги, нижний край эластичный, гладкий, ровный, безболезненный. Размеры печени по Курлову — 9 × 8 × 7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон. Суточный диурез — до 1,0 л. Физиологические опрвления: опорожнение кишечника 1 раз в сутки, каловые массы оформленные, коричневого цвета, без патологических примесей. Мочевыделение безболезненно, не затруднено.

В клиническом анализе крови обнаружен незначительный эритроцитоз ($5,39 \cdot 10^{12}$ /л), лейкопения ($3,83 \cdot 10^9$ /л), тромбоцитопения ($159 \cdot 10^9$ /л) со сдвигом лейкоцитарной формулы вправо: снижение уровня нейтрофилов (37,3%), увеличение популяции лимфоцитов (50,2%) и эозинофилов (6,7%) при сохранности других показателей. В биохимическом анализе крови отмечена гипер-α-амилаземия (125 ЕД/л при норме до 100 ЕД/л)

на фоне нормального уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и γ -глутамилтранспептидазы, международного нормализованного отношения, панкреатической изоамилазы, липазы. Панкреатическая эластаза в кале — норма (525,32 мкг/г), амилазокреатининовый клиренс — 0,9 %.

При исследовании маркеров инфицирования и репликации вирусного гепатита В (HBsAg, анти-HBs, HBcAg, HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV), а также наличия суммарных антител к вирусному гепатиту С получены отрицательные результаты. Все показатели, отражающие функциональную активность почек (мочевина, креатинин, клинический анализ мочи), — в пределах нормативных значений, содержание амилазы в моче — в пределах нормативных значений.

При детальном лабораторном исследовании не обнаружены антитела к гладкой мускулатуре, антинуклеарные антитела. Функциональная активность щитовидной железы полностью соответствовала нормативным значениям, антитела к возбудителям паразитарных заболеваний (описторхоз, клонорхоз, фасциолез, дикроцелиоз, метагонимоз, нанофиетоз, дифилоботриоз, гименолипидоз, аскаридоз, трихоцефалез, анкилостомидоз, стронгилоидоз, трихостронгилез, некатороз, шистосомоз, лямблиоз, криптоспориоз, изоспороз, бластоцистоз) не выявлены. Яйца глистов и простейшие в кале при неоднократном исследовании не обнаружены. Зафиксирован высокий уровень общего IgE (178 МЕ/мл при норме до 130 МЕ/мл). Обнаружена пищевая аллергия (определен аллерген-специфичный IgE) к следующим продуктам: казеин, яичный белок и желток, пшеничная мука (наиболее выражена аллергия к яичному желтку).

При эндоскопическом осмотре («ГастроЦентр Олимед», Киев) на всем протяжении пищевода отмечены вертикальные борозды (линейные продольные изменения по типу кошачьих царапин) при отсутствии стриктур, циркулярных колец и экссудата (рис. 1А). При эндосонографии изменения со стороны поджелудочной железы, вирусного протока не выявлены, увеличенные лимфатические узлы не обнаружены (рис. 1Б).

При гистологическом исследовании биоптатов (рис. 1В), отобранных в верхней и средней трети пищевода, выявлены признаки эозинофильного эзофагита (ЭЭ). По результатам морфометрии количество эозинофилов составляло 158 на 1 мм² (около 47 клеток в 0,3 мм²) при увеличении 400.

Учитывая тот факт, что месяц назад при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза

органическая патология не выявлена, ультрасонографическое исследование этих анатомических областей не выполняли. При проведении ультразвукового исследования слюнных желез патологические образования не выявлены.

На основании данных анамнеза болезни, жизни, объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментального исследования сформулирован следующий предположительный клинический диагноз:

Основной диагноз. Эозинофильный эзофагит? Макроамилаземия?

Дифференциальный диагноз

Необходимость подтверждения диагноза ЭЭ и генеза макроамилаземии определили направление диагностического поиска. Выраженная эозинофилия с преимущественным поражением слизистой оболочки пищевода стала поводом для проведения анализа аутоиммунных заболеваний, протекающих с инфильтрацией органов желудочно-кишечного тракта эозинофилами (табл. 1).

Некоторые авторы указывают на связь эозинофилии и инфильтрации эозинофилами внутренних органов с рядом других заболеваний (табл. 2).

Гиперамилаземия не всегда является признаком острого или хронического панкреатита, существует ряд заболеваний, сопровождающихся повышенным уровнем амилазы.

Наиболее вероятные причины гиперамилаземии

(по Д. И. Абдулганиевой и соавт., 2013 [1])

Заболевания поджелудочной железы

- Панкреатит (острый, хронический)
- Осложнения панкреатита (ложная киста или абсцесс поджелудочной железы, панкреатогенный асцит)

- Травма
- Неопластическое поражение

Заболевания других органов брюшной полости

- Заболевания желчных путей (холецистит, холедохолитиаз)
- Перфорация/пенетрация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки)
- Кишечная непроходимость/инфаркт кишечника
- Прервавшаяся внематочная беременность, перитонит
- Аневризма аорты
- Хронические заболевания печени
- Послеоперационное состояние

Другие заболевания и состояния

- Почечная недостаточность

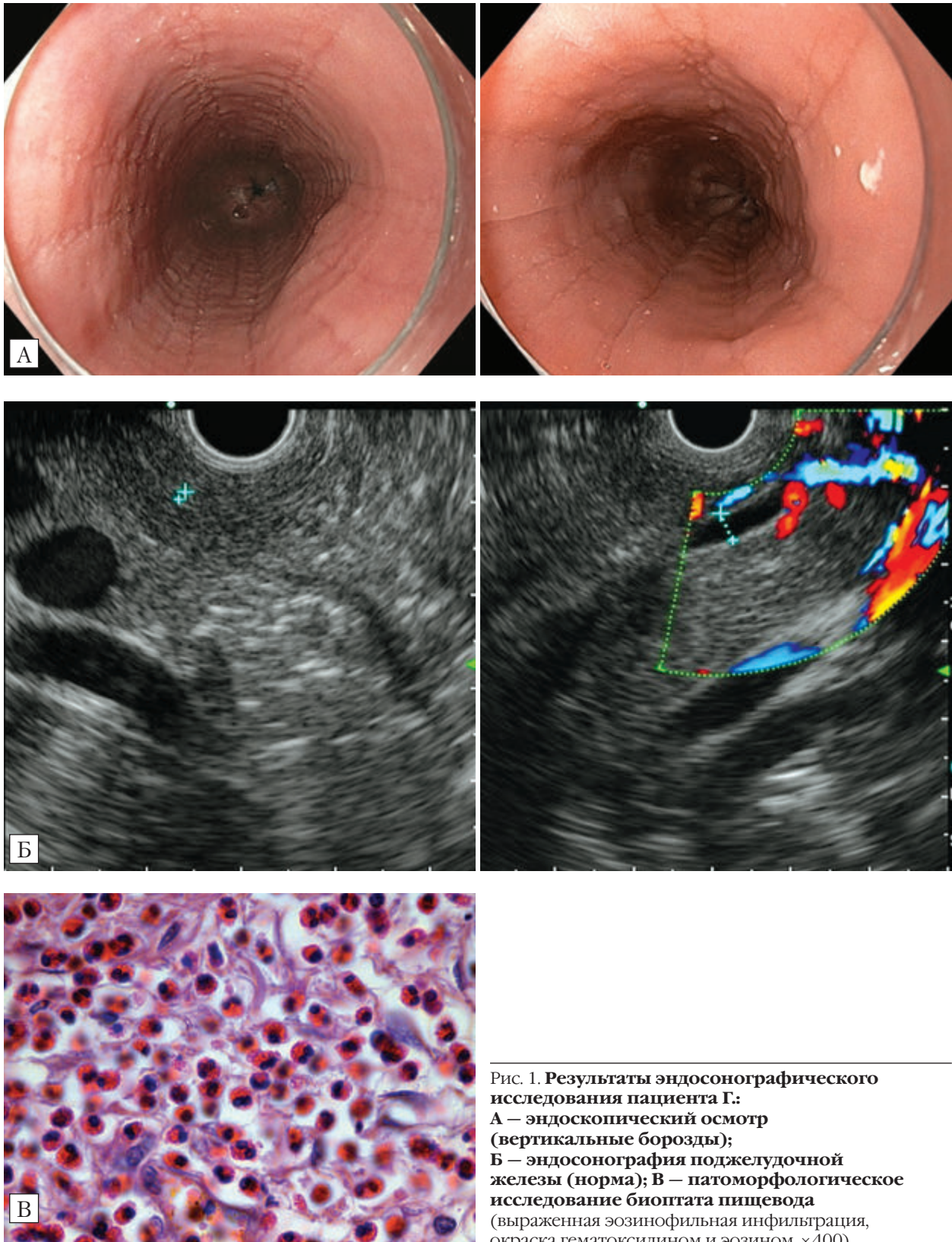


Рис. 1. Результати ендосонографічного дослідження пацієнта Г:
 А – ендоскопічний огляд (вертикальні борозди);
 Б – ендосонографія піджелудочної залози (норма); Б – патоморфологічне дослідження біоптата пищевода (виражена еозинофілня інфільтрація, окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$)

Таблица 1. Основные заболевания, протекающие с инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки пищеварительного тракта (по М. Collins и соавт., 2018 [4])

Заболевание	Пораженная область пищеварительного тракта
Пищевая аллергия	Любая локализация
Эозинофильный эзофагит	Пищевод
Воспалительные заболевания кишечника	Тонкий и толстый кишечник
Лекарственное воздействие	Любая локализация, включая лекарственно-индуцированный эзофагит
Системный мастоцитоз	Тонкий, толстый кишечник
Неоплазии (лейомиома)	Пищевод
Васкулиты (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом)	Любая локализация
Заболевания соединительной ткани (системный склероз)	Любая локализация
Гиперэозинофильный синдром	Любая локализация
Целиакия	Пищевод, двенадцатиперстная кишка
Трансплантация органов	Любая локализация
Паразитозы (<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Dientamoeba fragilis</i> , <i>Blastocystis species</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Angiostrongylus costaricensis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i>)	Любая локализация

- Заболевания слюнных желез (эпидемический паротит, слюнокаменная болезнь, лучевой сиалоаденит, челюстно-лицевые операции)
- Злокачественные новообразования (рак легкого, пищевода, молочной железы, яичников)
- Макроамилаземия
- Ожоги
- Диабетический кетоацидоз
- Беременность
- Трансплантация почки
- Черепно-мозговая травма

При анализе вероятных причин эозинофилии и гиперамилаземии были достаточно быстро исключены паразитозы, заболевания поджелудочной железы, опухолевые процессы разной локализации и в качестве наиболее вероятных нозологий выбраны ЭЭ и макроамилаземия.

Обзор литературы Эозинофильный эзофагит

ЭЭ — это довольно новая патология, которая стала известна медикам совсем недавно. Первый случай этого заболевания описан в 1970 г., а в 1990 г. сформулировано представление об этой патологии как об отдельном клинико-патологическом синдроме. Активное изучение ЭЭ привело

к обнаружению большого количества пациентов, страдающих этим заболеванием, во всех странах. Этот факт значительно повысил интерес к ЭЭ как ученых, так и представителей практического здравоохранения. В 2008 г. ЭЭ включен в международную классификацию болезней наряду с эозинофильным гастритом, гастроэнтеритом, колитом, с присвоением кода «530.13». В настоящее время считается, что ЭЭ является одной из самых распространенных причин хронического эзофагита после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а также основным источником появления дисфагии и «вклинения» пищи у детей и подростков.

Проведено большое количество фундаментальных и клинических исследований, опубликованы результаты систематических обзоров и метаанализов, консенсусы разных экспертных групп, а также несколько практических руководств, разработанных Американским и Европейским научными обществами. Однако значительный прогресс в диагностике этого заболевания и публикация результатов недавно завершенных рандомизированных клинических исследований ярко продемонстрировали, что недавно появившиеся первые практические руководства безнадежно устарели и принципы диагностики и лечения ЭЭ, заложенные в этих нор-

Таблица 2. Заболевания, сопровождающиеся активацией эозинофилов (по N. Diny и соавт., 2017 [5])

Заболевание	Уровень доказательств	Вероятный механизм	Стимуляция эозинофилов	Инфильтрация тканей	Эозинофилия
Буллезный пимфегоид	Сильный	Протеазы эозинофилов вызывают деградацию экстрацеллюлярного матрикса, приводя к разделению собственно дермы от подлежащей ткани	Эотаксин-1, экспрессируется кератиноцитами	+	+ Ассоциирована с активностью заболевания
Воспалительные заболевания кишечника	Сильный	Высвобождение пероксидазы эозинофилов, главного щелочного белка, интерлейкин-22-связывающего протеина, увеличение проницаемости слизистого барьера, потенциальное воздействие на энтерические нервные волокна	Эотаксин-1, экспрессируется разными типами клеток	+ Коррелирует со степенью тяжести заболевания	-
Эозинофильный гранулематоз с полиангитом	Умеренный	Вероятно, прямое цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, нервы и другие вовлеченные органы, протромбогенный эффект	Эотаксин-3, экспрессируется разными клетками	+ (диагностический критерий)	+ (диагностический критерий)
Эозинофильный миокардит	Умеренный	Вероятно, прямое цитотоксическое действие на миоциты, эндокард, протромбогенный эффект, активация тучных клеток, высвобождение интерлейкина-4	Эотаксин-1, 3	+ (диагностический критерий)	Не всегда
Оптический нейромиелит	Сильный	Высвобождение эозифильной пероксидазы приводит к поражению астроцитов по антителозависимому пути	Эотаксин-2, 3	+ Частично на ранних стадиях	-
Эозинофильный эзофагит	Сильный	Вероятно, прямое цитотоксическое действие на клетки слизистой оболочки пищевода	Эотаксин-1, 3	+ (диагностический критерий)	+

мативных документах, не могут использоваться на современном этапе развития медицинской науки. Поэтому в 2017 г. представители Объединенного Европейского гастроэнтерологического общества (United European Gastroenterology (UEG)) вместе с экспертами Европейского общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)), Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)), Европейского общества эозинофильного эзофагита (European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS)) разработали и опубликовали практическое руководство по диагностике и лечению ЭЭ у детей и взрослых [7].

Дефиниция

В упомянутом руководстве эксперты UEG дают следующее определение ЭЭ [7]: хроническое локальное иммуноопосредованное заболевание пищевода, клинически проявляющееся симптомами дисфункции пищевода, а гистологически — воспалением с преобладанием эозинофилов. Другие системные и локальные причины появления эзофагеальной эозинофилии должны быть исключены, при этом клинические проявления или патоморфологические данные не следует трактовать изолированно друг от друга.

Указание в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления подчеркивает появление в слизистой оболочке пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительного тракта клеток лейкоидного ряда — эозинофилов.

Эпидемиология

Распространенность и заболеваемость ЭЭ точно не известны [3–7]. Заболевание может возникать у детей, подростков и взрослых. Страдают ЭЭ преимущественно мужчины, причем соотношение мужчин и женщин среди больных ЭЭ 3:1 наблюдается в аналогичной пропорции в детской и взрослой популяциях [3].

В разделе «Концепция и эпидемиология эозинофильного эзофагита» нового руководства UEG [7] приводятся следующие данные.

Взрослые пациенты, достигшие клинической и гистологической ремиссии при проведении терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), являются частью континуума ЭЭ, а не самостоятельными единицами. Лица, ответившие и не ответившие на терапию ИПП, демонстрируют сочетание фенотипических, генетических и механистических признаков заболевания.

ЭЭ и ГЭРБ являются самостоятельными заболеваниями. Они могут сосуществовать, могут быть не связаны друг с другом или усиливать действие друг друга.

Заболеваемость ЭЭ значительно возросла и в настоящее время варьирует от 1 до 20 случаев на 100 тыс. населения в год (среднее значение — 7 случаев). Распространенность составляет 13–49 случаев на 100 тыс. населения.

Частота диагностики ЭЭ у взрослых пациентов с пищеводными симптомами, перенесших верхнюю эндоскопию, составляет 7%. Этот показатель может возрастать до 23–50% у пациентов с дисфагией и чувством «вклинения» пищевого комка в пищевод.

ЭЭ может развиваться в любом возрасте. Наиболее часто страдают дети и взрослые в возрасте 30–50 лет.

Ринит, бронхиальная астма, экзема более характерны для больных ЭЭ по сравнению с представителями общей популяции. Однако нет убедительных доказательств того факта, что атопия предрасполагает к развитию ЭЭ.

ЭЭ отличается от пищевой аллергии. IgE-опосредованная пищевая аллергия характерна для пациентов с ЭЭ.

ЭЭ и целиакия — независимые заболевания.

ЭЭ, вероятно, не образует причинной или временной взаимосвязи с гиперэозинофильными синдромами, воспалительными заболеваниями кишечника, атрезией пищевода, заболеваниями соединительной ткани.

Этиопатопатология

Причины возникновения ЭЭ в настоящее время точно не известны [3–7]. В определении ЭЭ,

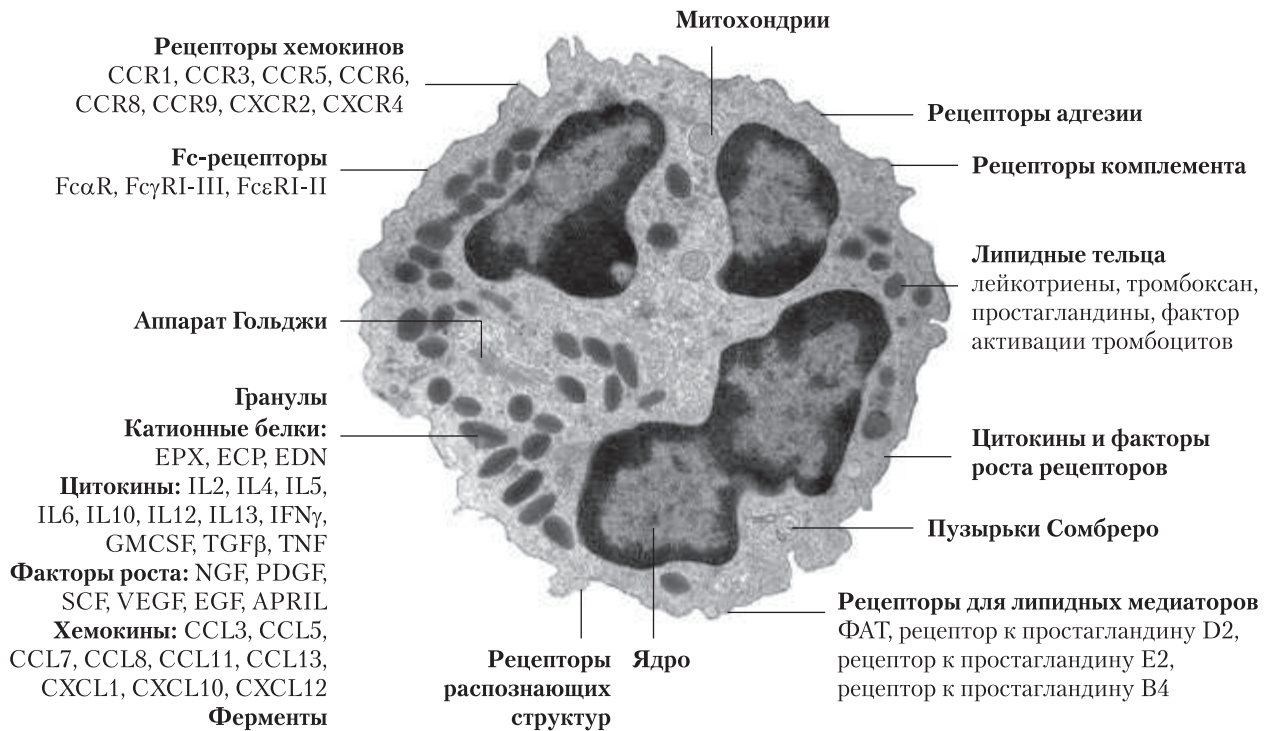
сформулированном экспертами EUG, подчеркивается доминирующая роль эозинофилов в возникновении этого заболевания.

Эозинофилы представляют собой гранулоциты, которые образуются в костном мозге под воздействием преимущественно интерлейкина (ИЛ)-5 и, частично, ИЛ-3, гранулоцитарно-макроцитарно колониестимулирующего фактора и ИЛ-33 (рис. 2). ИЛ-5 также опосредует процессы созревания эозинофилов в периферической крови и их миграцию в ткани [5]. В норме эозинофилы обнаруживают в костном мозге, крови, селезенке, тимусе, пищеварительном тракте и матке. На фоне патологической стимуляции эозинофилы могут проникать и инфильтровать другие ткани.

Основными хемотаксинами (веществами, вызывающими целенаправленное движение клеток) эозинофилов являются эотаксины, под воздействием которых эозинофилы заполняют пищеварительный тракт, тимус, матку и другие органы. В организме человека вырабатываются три эотаксина, воздействующие на эозинофилы (CCL11, CCL24, CCL26). Значительное количество рецепторов к эотаксину CCR3 экспрессируется на мембранах эозинофилов и гораздо меньше — на базофилах, тучных клетках и Th2-клетках [4, 5]. К другим наиболее значимым хемотаксинам относят CCL5 и липидные медиаторы (лейкотриен B₄ и простагландин D₂), хотя эти факторы не являются строго специфичными для эозинофилов (см. рис. 2).

Уникальной характеристикой эозинофилов является наличие у этих клеток специфичных (вторичных или секреторных) гранул. Они представляют собой секреторные пузырьки, в которых содержится большое количество гранул белков и многочисленных цитокинов, хемокинов, факторы роста (см. рис. 2). Реакция дегрануляции — это один из механизмов использования эозинофилами токсичного содержимого своих гранул. Цитотоксическое воздействие на ткани организма хозяина оказывает большинство секреторируемых белков: эозинофильный катионный белок, эозинофильный нейротоксин и пероксидаза, главный основной белок. Последний способен разрушить клеточную мембрану, оказывая тем самым выраженное цитотоксическое действие на клетки, гелиминты и бактерии. Именно под его воздействием происходит сокращение гладкой мускулатуры, включая дегрануляцию тучных клеток и базофилов, что провоцирует выброс ацетилхолина из периферических клеток.

Гранулы эозинофильного катионного белка и эозинофильного нейротоксина являются ри-



CCL — CC-хемокиновый лиганд, CCR — CC-хемокиновый рецептор, CXCL — CXC-хемокиновый лиганд, CXCR — CXC-хемокиновый рецептор, ECP — эозинофильный катионный протеин, EDN — нейротоксин эозинофилов, EGF — эпидермальный фактор роста, EPX — пероксидаза эозинофилов, GMCSF — гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, IFN — интерферон. MBP — главный щелочной белок, NGF — фактор роста нервов. PDGF — тромбоцитарный фактор роста. PAF — фактор активации тромбоцитов, SCF — фактор роста стволовых клеток, TGF — трансформирующий фактор роста, TNF — фактор некроза опухоли, VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

Рис. 2. Клеточная структура, рецепторы и медиаторы эозинофилов (по N. Diny и соавт., 2017 [5]).

Представлены типичные признаки эозинофилов: многолопастное ядро, специфические гранулы, липидные тельца и пузырьки Сомбреро. Гранулы эозинофилов содержат катионные белки, цитокины, факторы роста, хемокины и ферменты. Содержимое гранул высвобождается при стимуляции. Липидные тельца являются местом синтеза многочисленных липидных медиаторов. Содержимое гранул может высвобождаться через пузырьки Сомбреро. Эозинофилы несут многочисленные рецепторы клеточной поверхности: рецепторы хемокинов, Fc-рецепторы, рецепторы распознающих структур, рецепторы липидных медиаторов, рецепторы цитокинов и комплемента, рецепторы адгезии

бонуклеазами, которые обладают выраженной нейротоксической и сильной противовирусной активностью, а также иммуномодулирующей функцией. Эозинофильная пероксидаза способна генерировать активные формы кислорода, действие которых направлено экстрацеллюлярно [5]. Все эти субстанции оказывают разнобразное действие, в том числе цитотоксическое, протромбогенное и провоспалительное.

Возможные эффекторные функции эозинофилов при аутоиммунных заболеваниях

(по N. Diny и соавт., 2017 [5]):

- повреждение тканей посредством высвобождения цитотоксических белков, содержащихся в гранулах эозинофилов;
- антитело-зависимая клеточная цитотоксичность;
- активация ремоделирования ткани и фиброза;

- представление антигенов;
- модуляция адаптивного иммунного ответа;
- активация В-клеточного ответа;
- индукция процессов репарации тканей.

Попадая в слизистую оболочку пищевода эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной и катионный белок, пероксидазу, нейротоксин. Протеолитические ферменты обладают выраженным цитотоксическим действием на клетки эпителия пищевода, а дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, 3, 4, 5, 13, факторы роста и некроза опухоли. Гиперэкспрессия ИЛ-13 и фактора роста опухоли-β приводит к стимуляции пролиферации клеток, усилению фибро- и ангиогенеза. Синтез эозинофилами лейкотриенов C4, D4, T4 обуславливает повышение сосудистой проницаемости, ги-

перпродукцию слизи, стимуляцию сокращения гладкомышечных клеток [3].

Кроме эозинофилов в слизистой оболочке пищевода больных ЭЭ обнаруживают большое количество мастоцитов (которые в норме в этом отделе пищеварительного тракта встречаются достаточно редко). На поверхности мастоцитов при ЭЭ располагаются синтезированные IgE, действующие активации тучных клеток пищевыми аллергенами. Активированные мастоциты способны высвобождать медиаторы воспаления, в том числе цитокины, гистамин, протеазы. Массивное повреждение слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками быстро приводит к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов. Происходит гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге приводит к потере эластичности мышечной ткани и образованию стриктур пищевода [3].

ЭЭ может сосуществовать одновременно с ГЭРБ. В таких случаях ГЭРБ усугубляет течение ЭЭ, способствуя проникновению антигенов через слизистую, поврежденную кислотно-пептическим рефлюксом. Кислый рефлюкс усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, а расширение межклеточных пространств, имеющее место при ГЭРБ, приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами. Данный факт наглядно объясняет, почему многие пациенты с клинико-гистологическими признаками ЭЭ хорошо отвечают на антисекреторную терапию, что сопровождается уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [3].

Совокупность перечисленных факторов обуславливает развитие хронического выраженного иммуновоспалительного процесса с медленным прогрессирующим течением, исходом которого является склероз слизистого и подслизистого слоя стенки пищевода, а также формирование стриктур [3–7], что затрудняет прохождение пищи и провоцирует появление дисфагии.

Естественное течение эозинофильного эзофагита
(Положения руководства UEG по лечению и диагностике эозинофильного эзофагита, 2017 [7])

- Нелеченный ЭЭ, как правило, ассоциируется с дальнейшим персистированием клинической симптоматики и воспалительного процесса, что приводит к ремоделированию пищевода за счет формирования стриктур и функциональных нарушений. Имеются доказательства, под-

тверждающие, что эффективная противовоспалительная терапия может ограничивать прогрессирование заболевания.

- ЭЭ оказывает значительное влияние на качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, нарушая социальную активность пациентов и их психологическое функционирование.
- Нет доказательств того, что ЭЭ является предрakovым состоянием.

Клиника и диагностика

Диагностика ЭЭ основана на обнаружении характерных клинических, лабораторных и инструментальных признаков заболевания. Наиболее типичный портрет больного ЭЭ — это молодой мужчина, предъявляющий жалобы на эпизоды вклинения пищи в пищевод и приходящую дисфагию. Дисфагия, возникающая при приеме твердой пищи, является одним из частых и характерных симптомов ЭЭ: для прохождения пищи больным требуется ее длительно пережевывать и обильно запивать водой для завершения глотка, поэтому время приема пищи у таких больных может значительно увеличиваться. В ряде случаев может возникать острая дисфагия вследствие длительного хронического воспалительного процесса с образованием склеротических изменений в пищеводе. Ряд авторов рекомендуют при возникновении приступа острой обтурационной дисфагии, возникшей при манифестации заболевания или повторяющейся многократно, обязательно исключить вероятность ЭЭ [3].

Следует знать, что ЭЭ может протекать бессимптомно. Так, J. Ronkainen с соавт. [8] выполнили верхнюю эндоскопию 2860 взрослым и обнаружили эозинофильную инфильтрацию слизистой пищевода в 4,7% случаев. Поздняя диагностика ЭЭ, в том числе бессимптомного, приводит с течением времени к повышению риска стриктуры пищевода [9].

В ходе физикального обследования не обнаруживают каких-либо специфических признаков ЭЭ, но объективный осмотр позволяет выявить сопутствующие аллергические заболевания. Течение заболевания может осложняться вклинением пищи (задержкой только что проглоченного пищевого комка в просвете пищевода), которая, несмотря на все усилия больного (запивание водой, закидывание рук за голову, прыжки вверх и вниз), остается в пищеводе. В таких случаях может потребоваться неотложное хирургическое или эндоскопическое вмешательство [3]. Наиболее типичными осложнениями ЭЭ являются формирование стриктур пище-

вода, сужение просвета органа либо перфорацией стенки пищевода.

В клиническом анализе крови обращает внимание выраженная эозинофилия, при дополнительном обследовании можно обнаружить высокий уровень общего IgE. Однако решающее значение в диагностике ЭЭ отводится эндоскопическому обследованию с морфологическим исследованием биоптата. При проведении верхней эндоскопии обнаруживают характерные особенности ЭЭ.

Эндоскопические особенности эозинофильного эзофагита (по В. Т. Ивашкину и соавт., 2013 [3]):

- изолированные стриктуры (проксимальные или дистальные);
- продольные сужения пищевода;
- белесый экссудат;
- вертикальные борозды;
- фиксированные концентрические кольца (трахеевидный пищевод);
- подвижные концентрические кольца (кошачий пищевод).

Наиболее типичным гистологическим признаком ЭЭ является интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) не менее 15 клеток.

Диагностика

(Положения руководства UEG по лечению и диагностике эозинофильного эзофагита, 2017 [7])

- У детей старшего возраста и взрослых больных наиболее типичными симптомами ЭЭ являются: дисфагия при приеме твердой пищи, вклинение пищевого комка в пищевод, боль в грудной клетке, не ассоциированная с глотанием.
- Следует получить, как минимум, 6 биоптатов из разных участков пищевода, ориентируясь на участки с эндоскопическими признаками аномалии слизистой оболочки.
- Рекомендованный порог плотности эозинофилов для диагностики ЭЭ составляет 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением ($\times 400$; стандартный размер $\approx 0,3 \text{ мм}^2$) в слизистой пищевода, при этом выбирают пиковую концентрацию клеток в исследуемых образцах.
- Окрашивания гематоксилином и эозином достаточно для гистологической оценки ЭЭ в рутинной клинической практике.
- Кроме пикового количества эозинофилов, дополнительные гистологические признаки ЭЭ могут включать: микроабсцессы эозинофилов, гиперплазию базальной зоны, дилатацию межклеточного пространства, инфильтрацию эози-

нофилами поверхностных слоев эпителия, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки пищевода.

- В настоящее время неинвазивные маркеры не достаточно точны для диагностики или мониторинга ЭЭ.
- Клиническая симптоматика четко не коррелирует с гистологической активностью заболевания, поэтому рекомендуется тщательно следить за течением болезни.
- Само по себе эндоскопическое исследование (изолированно) не позволяет установить диагноз ЭЭ. Его ценность заключается в оценке степени активности заболевания и нуждается в дальнейшем изучении.

Лечение

Терапия ЭЭ направлена как на улучшение клинических симптомов и гистологической картины биоптатов, так и на предупреждение осложнений. В настоящее время лечение ЭЭ базируется на «трех китах»: диете, фармакотерапии и эндоскопической дилатации. Новые рекомендации EUG (2017) по лечению ЭЭ несколько отличаются от ранее существовавших.

Лечение

(Положения руководства UEG по лечению и диагностике эозинофильного эзофагита, 2017 [7])

- Терапия ИПП индуцирует клиническую и гистологическую ремиссию у детей и взрослых больных ЭЭ.
- У пациентов, ответивших на назначение ИПП, длительный прием ИПП является эффективным способом поддержания ремиссии.
- Системные кортикостероиды не рекомендуются при ЭЭ.
- Топические кортикостероиды эффективны в индукции гистологической ремиссии у детей и взрослых, больных ЭЭ.
- У пациентов, ответивших на назначение стероидов, длительная терапия топическими кортикостероидами является эффективным способом поддержания ремиссии в отдельных случаях.
- Проглатываемые топические кортикостероиды, вероятно, имеют высокий профиль безопасности в лечении ЭЭ, их применение не сопровождается серьезными побочными эффектами. Кандидоз пищевода, преимущественно случайный, может развиваться у 10 % пациентов.
- Элементарная диета имеет ограниченное значение в лечении ЭЭ, что необходимо учитывать при неэффективности адекватной медикаментозной терапии и/или элиминационной диеты.

- Элиминационная диета, основанная на результатах лабораторного определения пищевых аллергенов, индуцирует гистологическую ремиссию менее чем у трети взрослых пациентов. Этот показатель может быть выше в детской популяции.

- Целесообразность проведения аллергологических проб для определения пищевых триггеров ЭЭ чрезвычайно низка у взрослых и варьирует у детей.

- Эмпирическая элиминационная диета с исключением шести продуктов индуцирует гистологическую ремиссию у 3/4 детей и взрослых.

- У взрослых эмпирическая элиминационная диета с исключением четырех продуктов позволяет достичь ремиссии у половины пациентов, тогда как исключение двух продуктов (животного молока и глютеносодержащих зерновых злаков) может оказаться эффективным у 40 % пациентов.

- Длительное исключение продуктов-триггеров может привести к клинической и гистологической ремиссии ЭЭ без применения медикаментозной терапии.

- Эндоскопическая дилатация уменьшает дисфагию у 3/4 взрослых больных ЭЭ с суженным просветом пищевода, не влияя при этом на активность воспалительного процесса, лежащего в основе заболевания.

- Эндоскопическая дилатация является безопасной процедурой с риском перфорации пищевода меньше чем в 1 % случаев.

- ИПП, диета или топические стероиды могут использоваться в качестве противовоспалительной терапии первой линии. Выбор терапии следует обсуждать индивидуально с каждым пациентом. Разные виды лечения могут потенциально заменять друг друга с течением времени. Эффективность любого метода лечения следует проверять посредством контрольного эндоскопического исследования через 6–12 нед после начала терапии. Следует рассмотреть целесообразность эндоскопической дилатации у пациентов с дисфагией/вклиниванием пищи, не отвечающих на противовоспалительную терапию.

- В ряде случаев для индукции и поддержания длительной ремиссии ЭЭ можно использовать азатиоприн и 6-меркаптопурин.

- Натрия кромогликат и антигистаминные препараты не влияют на симптомы эзофагеальной эозинофилии.

- Недостаточно данных, чтобы рекомендовать монтелукаст, антагонист лейкотриеновых рецепторов, пациентам с ЭЭ.

- Первое поколение антагонистов рецепторов CRTH2 (хемоаттрактантный рецептор, го-

мологичный молекуле, экспрессирующейся на Th2-клетках) индуцирует умеренное клиническое и гистологическое улучшение при ЭЭ.

- Антитела к интерлейкину-5 (меполизумаб и резлизумаб) не оказывают никакого влияния на симптомы заболевания, но умеренно уменьшают степень эозинофильной инфильтрации пищевода.

- Омализумаб (антитела к IgE) не влияет на симптомы и степень эозинофильной инфильтрации пищевода.

- Инфликсимаб, антитело к фактору некроза опухоли α , не влияет на симптомы и степень эозинофильной инфильтрации пищевода.

Под элиминационной диетой эксперты UEG понимают исключение из рациона питания шести видов продуктов: белка коровьего молока, пшеницы, яиц, сои, ананасов/орехов, рыбы и морепродуктов.

Обычно применяют стероидные противоастматические препараты в мультидозовых ингаляторах или небулайзерах, такие как будесонид или флутиказон, которые не ингалируют, а проглатывают. Применение этих лекарственных средств хорошо переносится больными, чаще всего приводит к улучшению симптоматики и уменьшению эзофагеальной эозинофилии. На сегодняшний день проведено 9 рандомизированных клинических исследований эффективности топических стероидов у больных с ЭЭ, в частности флутиказона против плацебо, флутиказона против преднизолона, флутиказона против эзомерпразола, будесонида против плацебо и др. Если применение местных стероидов по завершении начального этапа лечения прекращается, то у большинства пациентов наблюдается рецидив симптомов. Это явление характерно для всех видов терапии, поскольку ЭЭ — хроническое заболевание и после лечения симптоматика в сочетании с гистологическим ухудшением чаще всего рецидивирует. Поэтому больным ЭЭ показано проведение длительной поддерживающей терапии.

Эксперты EUG предлагают следующий алгоритм действий при ведении больных с ЭЭ (рис. 3).

Профилактика и прогноз

Точных данных об эффективности первичной и вторичной профилактики нет, ведь история знаний об ЭЭ насчитывает не более 40 лет. За это время воспалительный процесс с участием эозинофилов не распространялся за пределы пищевода (в желудок или двенадцатиперстную кишку), не было случаев развития гиперэозинофильного синдрома, злокачественных опухолей или предраковых изменений слизистой пищевода, ЭЭ не влиял на нутритивный статус пациентов и их физическое развитие [3–7].



* У пациентов с персистирующими симптомами, несмотря на проведение противовоспалительной терапии, следует рассмотреть целесообразность выполнения эндоскопической дилатации.

** Направить пациента в центр лечения больных с эозинофильным эзофагитом.

Рис. 3. **Терапевтический алгоритм ведения больных с эозинофильным эзофагитом, предложенный экспертами EUG (2017) и рекомендованный для использования в клинической практике [3]**

Макроамилаземия

Макроамилаземия (МАЕ) — это состояние, которое возникает вследствие появления в кровотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу. Эти комплексы плохо фильтруются почками (вследствие своего большого размера) и задерживаются в кровотоке.

Классификация макроамилаземии

Выделяют три формы (степени) МАЕ [2]:

- тип 1 характеризуется устойчивой гипер-амилаземией, снижением уровня амилазы в моче и относительно высокой концентрацией макроамилазного комплекса (комплекса амилазы с белком) в сыворотке;
- тип 2 характеризуется гипер-амилаземией, но концентрация амилазы в моче может быть снижена незначительно, а соотношение макроамилазы (МА) и обычной амилазы в сыворотке крови гораздо меньше, чем при гипер-амилаземии 1-го типа;
- тип 3 характеризуется нормальной активностью амилазы в сыворотке, нормальными показателями содержания амилазы в моче, а также обычно низким соотношением МА и обычной амилазы в сыворотке.

Макроамилаза — это крупная молекула, молекулярная масса которой варьирует от 150 тыс. до 2 млн (в норме молекулярная масса амилазы человека составляет 50 000–55 000) [2]. Молекула МА теоретически может быть полимером нормальной амилазы, аномальной амилазой, комплексом нормальной сывороточной амилазы с белком или комплексом нормальной сывороточной амилазы с небелковым веществом, например, с углеводами.

Макроамилазные комплексы могут формироваться при наличии в крови аномальных белков, соединяющихся с амилазой, например, при миеломной болезни. Если в норме амилаза в крови представлена двумя вариантами изоамилазы (панкреатической (Р-тип) и слюнной (S-тип)), то в состав МА входит преимущественно S-изоамилаза. При патологии поджелудочной железы в крови повышается преимущественно активность амилазы Р-типа, а при патологии слюнных желез — S-типа.

Эпидемиология

У МАЕ нет географических и расовых предпочтений. Она чаще встречается у мужчин (60,0%), чем у женщин (40,0%) [2]. Интересно,

что МАЕ чаще всего возникает после 50 лет. В настоящее время нет подтверждений наследственного характера МАЕ.

Причины и клинические проявления

Основные причины повышения активности амилазы крови в зависимости от выраженности гиперамилаземии следующие.

Незначительное повышение (превышение верхней границы нормы в ≤ 3 раза)

- Поражения слюнных желез
- Хроническая почечная недостаточность
- Макроамилаземия
- Введение морфина (спазм сфинктера Одди)
- Травмы верхнего отдела брюшной полости

Умеренное повышение (превышение верхней границы нормы в 3–5 раз)

- Прободная дуоденальная язва
- Непроходимость кишечника
- Другие состояния «острого живота»
- Острая почечная недостаточность с олигурией
- Диабетический кетоацидоз

Значительное повышение (превышение верхней границы нормы в ≥ 5 раз)

- Острый панкреатит

Особенности клинической картины анализировали только у больных с 1-м и 2-м типами МАЕ, так как у них повышена активность амилазы в крови. Пациентов с МАЕ 3-го типа выявляют только при целенаправленных исследованиях. МАЕ не сопровождается специфическим симптомокомплексом. Хотя боль в животе характерна для больных с МАЕ 1-го и 2-го типа, четкой причинно-следственной связи между ними не установлено. Боль в животе, как правило, является лишь поводом для углубленного обследования больного, иногда приводящего к выявлению МАЕ. Главный клинический интерес к МАЕ заключается в необходимости научиться отличать ее от других состояний, сопровождающихся гиперамилаземией и требующих специального лечения.

Обнаружение МАЕ не исключает панкреатит и другие причины гиперамилаземии. Возможна ситуация, когда у пациента с МАЕ развивается алкогольный или другой банальный панкреатит. Тогда сосуществование МАЕ и патологии поджелудочной железы возможно при соответствующей клинике, например, панкреатите. В литературе описаны случаи сочетания МАЕ и панкреатита. При наличии только гиперамилазной МАЕ без клинических проявлений панкреатита следует удовлетвориться диагнозом «макроамилаземия». Острые состояния, которые сами по

себе вызывают гиперамилаземию, иногда развиваются у больных, у которых МАЕ даже не подозревалась. По мере ослабления симптомов острого заболевания активность амилазы в слюворотке снижается, но не исчезает совсем. Поскольку могут быть другие объяснения устойчивой гиперамилаземии после перенесенного панкреатита (например, формирование псевдокисты), игнорирование возможности МАЕ может привести к проведению многочисленных ненужных и неинформативных исследований, включая диагностическую лапаротомию. Боль в животе, на которую так часто жалуются больные с МАЕ 1-го и 2-го типа, в некоторых случаях можно объяснить сопутствующими заболеваниями, включая хронический панкреатит. Однако чаще всего причина такой боли остается неясной. Доминирует точка зрения, согласно которой частота боли при МАЕ объясняется лишь более частым обследованием пациентов с болью. Тем не менее сохраняется возможность того, что МАЕ или процесс, приводящий к ее формированию, может и сама каким-то образом вызывать боль в животе. Интересное и во многих отношениях загадочное явление МАЕ следует, вероятно, рассматривать как биохимическую аномалию, которую необходимо клинически отличать от других причин гиперамилаземии [2]. В настоящее время ее можно рассматривать как «биохимическую aberrацию», которую часто случайно обнаруживают при обследовании больного.

Диагностика

Макроамилаземию следует заподозрить в тех случаях, когда активность амилазы в крови устойчиво повышена без каких-либо явных причин, а активность амилазы в моче снижена без нарушения функции почек [2]. Однако эти симптомы не специфичны для МАЕ. Их можно обнаружить при гиперамилаземии S-типа — состоянии, при котором МА в крови не выявляют, а гиперамилаземия вызвана, главным образом, увеличением содержания в крови изоамилазы S-типа [2]. Кроме того, МАЕ может сопровождаться нормальной активностью амилазы мочи (МАЕ типа 2) и даже нормальным содержанием амилазы и в крови, и в моче (МАЕ типа 3). Поэтому для уверенного диагностирования МАЕ необходимо четкое подтверждение наличия молекул МА в крови.

Разработано несколько методов выявления МА в крови. Все они основаны на том или ином отличии молекулы МА от молекул обычной амилазы. Некоторые из этих методов являются прямыми, поскольку с их помощью устанавливают наличие в крови амилазного комплекса, имеющего гораздо

более высокую молекулярную массу, чем молекула нормальной амилазы на основе разделения белков сыворотки по молекулярной массе. Другие же методы являются непрямими, так как они подтверждают наличие МА в крови не путем выявления самого амилазного комплекса, а основаны на выявлении какого-либо из его свойств. Прямые тесты имеют большее диагностическое значение и влекут за собой меньше технических и диагностических ошибок. Для диагностики МАЕ используют колоночную, ускоренную жидкостную и тонкослойную хроматографии, ультра-центрифугирование, электрофорез, изоэлектрическое фокусирование, осаждение полиэтиленгликолем, оценку тепловой чувствительности амилазы, иммунологические методы (реакция с моноклональными антителами, использование антисыворотки к иммуноглобулинам-компонентам макроамилазного комплекса). Из перечисленных методов наиболее простые и быстрые — электрофорез и тест с полиэтиленгликолем. Кроме того, простым и доступным методом диагностики МАЕ является определение соотношения клиренсов амилазы и креатинина (клиренс амилазы/клиренс креатинина). Неспособность макроамилазного комплекса проходить через гломерулярный фильтр проявляется резким снижением величины соотношения клиренсов [2]. При гиперамилаземии и нормальной функции почек величина соотношения клиренс амилазы/клиренс креатинина $< 1\%$ делает диагноз МАЕ достаточно вероятным. Но даже при такой низкой величине соотношения клиренсов лучше провести прямое исследование (например, хроматографию), так как снижение соотношения клиренсов возможно и при гиперамилаземии S-типа [2].

В норме амилазокреатининовый клиренс составляет 1,0–2,5% (по нашим данным). Некоторые авторы указывают более высокую границу нормы — 4%. При заболеваниях поджелудочной железы (например, панкреатитах) величина соотношения клиренсов повышается, причем увеличение возможно даже при отсутствии гиперамилаземии и удерживается дольше нее. Такое разнонаправленное изменение величины соотношения клиренсов при МАЕ (снижение) и панкреатитах (повышение), простота, доступность и низкая стоимость исследования позволяют рекомендовать его и для диагностики МАЕ, и для ее дифференциальной диагностики.

Лечение

Поскольку МАЕ не имеет клинических проявлений, она, вероятно, не требует специального лечения. Терапия должна быть направлена на

заболевание, которое, возможно, спровоцировало развитие МАЕ.

В настоящее время нет способов эффективно-го разделения *in vivo* макроамилазного комплекса. Если даже в перспективе это станет возможным, то неясно, что это даст с клинической точки зрения. Ведь не доказано, что разделение макроамилазного комплекса избавляет от боли в брюшной полости. Серьезной проблемой является часто повторяющаяся боль в животе неясного происхождения, на которую зачастую жалуются пациенты с МАЕ. В настоящее время им можно предложить только симптоматическую терапию.

Прогноз

Очевидно, что МАЕ может быть временной и преходящей. О чем свидетельствует исчезновение МАЕ? На этот важный с клинической точки зрения вопрос пока ответить нельзя из-за недостатка информации. У пациентов с МАЕ 3-го типа доказана временная связь между исчезновением из крови МА и выздоровлением от заболевания, которое, возможно, спровоцировало МАЕ [2]. Аналогичная связь отмечена у некоторых больных с МАЕ 1-го и 2-го типа, в частности у пациентов с синдромом мальабсорбции при целиакии после назначения аглютенной диеты. Что же происходит при персистирующей МАЕ? Данные об этих случаях слишком ограничены и разноречивы, что не позволяет дать аргументированный ответ. У большинства пациентов многие годы нет никаких клинических проявлений, у некоторых возникают эпизоды боли в брюшной полости без какой-либо органической основы. Не все ясно в патогенезе, диагностике, лечении и прогнозе.

Заключительный диагноз и тактика ведения пациента

Особенности анамнеза жизни (пищевая аллергия, атопический ринит), клинической картины (характерный дисфагический синдром, периодическое появление болей в животе неясной локализации), результаты лабораторного (эозинофилия, высокий уровень общего IgE, положительные результаты аллергологического обследования, снижение амилазокреатининового клиренса, нормальные показатели липазы крови) и инструментального исследований (специфические данные эндосонографии — отсутствие патологии поджелудочной железы, отсутствие признаков патологии слюнных желез, данные патоморфологического исследования биоптатов пищевода при отсутствии патологических изменений в других внутренних органах по данным компьютерной томографии, ультра-

звукового исследования слюнных и щитовидной желез), проведенный дифференциальный диагноз подтвердили наше первоначальное предположение, что позволило сформулировать заключительный клинический диагноз:

Основной диагноз. Эозинофильный эзофагит. Макроамилаземия 2-го типа.

Пациенту рекомендована элиминационная диета с исключением продуктов, вызывающих пищевую аллергию, назначен «Контролок» по 20 мг 2 раза в сутки. Через 20 дней, продолжая принимать назначенную терапию, больной чувствовал себя абсолютно здоровым и вел активную социальную жизнь. Наблюдение за пациентом продолжается. В динамике будет проконтролировано содержание амилазы и липазы в крови, проведена сонография поджелудочной железы и эндоскопическое исследование с биопсией слизистой оболочки пищевода.

В заключение приводим основополагающие данные в отношении ЭЭ и МАЕ, представленные в этой статье.

Ключевые положения

ЭЭ — это хроническое иммуно/антиген-опосредованное заболевание пищевода, клинически характеризующееся симптомами дисфункции пищевода, а гистологически — выраженным эозинофильным воспалением.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста — Н. Г.; сбор и обработка материала — Н. Г., С. М.

Единственным достоверным методом диагностики ЭЭ в настоящее время является эндоскопия с биопсией.

Минимальный пороговый критерий для установления диагноза ЭЭ составляет 15 эозинофилов в поле зрения под большим увеличением (стандартный размер $\approx 0,3 \text{ мм}^2$) в слизистой оболочке пищевода.

При подозрении на ЭЭ может быть проведена оценка аллергологического статуса.

Терапия первой линии ЭЭ включает элиминационную диету, прием ИПП и лечение топическими кортикостероидами.

ЭЭ имеет относительно благоприятное течение (при условии своевременной диагностики и лечения), так как данная патология не является предраковым состоянием.

Макроамилаземию следует заподозрить при повышении активности амилазы в крови, но нормальном содержании амилазы в моче, и при отсутствии признаков патологии поджелудочной и слюнных желез.

Простым и доступным методом диагностики МАЕ является определение соотношения клиренсов амилазы и креатинина.

Макроамилаземия не подлежит лечению, а только наблюдению за пациентами. При необходимости проводят лечение заболевания, которое, возможно, вызвало формирование МАЕ.

Список литературы

1. Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х., Черемина Н.А. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? // Актуальные проблемы медицины. — 2011. — № 7. — С. 157—159.
2. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? // Сучасна гастроентерол. — 2006. — № 6. — С. 93—99.
3. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит: Учебное пособие для врачей. — М., 2013. — 78 с.
4. Collins M. H., Capocelli K., Yang G.-Y. eosinophilic gastrointestinal disorders pathology // Front. Med. — 2018. — N 4. — P. 261. doi: 10.3389/fmed.2017.00261.
5. Diny N. L., Rose N. R., Ciháková D. Eosinophils in autoimmune diseases // Front. Immunol. — 2017. — N 8. — P. 484.
6. Durrani S., Rothenberg M. Recent advances in eosinophilic esophagitis [version 1; referees: 3 approved] // F1000Research. — 2017. — N 6 (F1000 Faculty Rev). — P. 1775. doi: 10.12688/f1000research.11798.1.
7. Lucendo A., Molina-Infante J., Arias A. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults // United European Gastroenterol. J. — 2017. — Vol. 5 (3). — P. 335—358. doi: 10.1177/2050640616689525.
8. Ronkainen J., Talley N.J., Aro P. et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study // Gut. — 2007. — Vol. 56, N 5. — P. 615—620.
9. Schoepfer A. M., Safroneeva E., Bussmann C. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner // Gastroenterol. — 2013. — Vol. 145. — P. 1230—1236.

Н. Б. Губерґріц¹, С. В. Музика²

¹ Донецький національний медичний університет, Лиман

² Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ

Клінічне спостереження еозинофільного езофагіту у поєднанні з макроамілаземією

Еозинофільний езофагіт — одне з найпоширеніших захворювань стравоходу, яке є провідною причиною дисфагії та вклинення харчової грудки у дітей та дорослих. Наведено клінічне спостереження хворого з еозинофільним езофагітом та макроамілаземією. Викладено рекомендації Об'єднаного Європейського гастроентерологічного товариства, які ґрунтуються на даних доказової медицини, щодо діагностики, способів лікування еозинофільного езофагіту та спостереження за хворими з цією патологією. Наведено визначення та форми макроамілаземії, клінічну значущість і прогноз.

Ключові слова: еозинофільний езофагіт, дисфагія, вклинення їжі, макроамілаземія, диференційна діагностика, топічні кортикостероїди, інгібітори протонної помпи, елімінаційна дієта.

N. B. Gubergrits¹, S. V. Mouzyka²

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

A clinical case of eosinophilic esophagitis combined with macroamylasemia

Eosinophilic esophagitis is one of the most prevalent esophageal diseases and the leading cause of dysphagia and food impaction in children and young adults. The authors presented a clinical case of a patient with eosinophilic esophagitis and macroamylasemia. The evidence-based recommendations of the United European Gastroenterological Association have been outlined as regards the diagnosis, treatment method, of the eosinophilic esophagitis, and observation of patients with this disorder. The definition and forms of macroamylasemia, data on the clinical significance and prognosis have been provided.

Key words: eosinophilic esophagitis, dysphagia, food impaction, macroamylasemia, differential diagnostics, topical steroids, proton pump inhibitors, elimination diet.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 22 липня 2018 р.