



УДК: 616.12:614.255(07)-002-056.3-053.5-08

ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЕОЗИНОФІЛЬНИХ ЕЗОФАГІТІВ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Няньковський С.Л.¹, Городиловська М.І.¹, Іванців В.А.¹, Бойко О.І.²

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

² Львівське обласне патологоанатомічне бюро, м. Львів

Вступ

Захворювання органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у дітей є поширеною патологією, яка посідає друге місце у структурі загальної захворюваності [1], серед яких переважають захворювання верхніх відділів ШКТ, в тому числі стравоходу [2]. Незважаючи на успіхи діагностики і лікування, спостерігається стала тенденція до збільшення їх поширеності, хронізації та ускладненого перебігу.

За останні роки уявлення про захворювання стравоходу докорінно змінилися. На сьогоднішній день езофагіт розглядається як синдром, що характеризується ураженням слизової оболонки (СО) стравоходу запально-дегенеративного характеру з поступовим залученням у патологічний процес глибших шарів стравоходу. Він може спостерігатися як окреме захворювання, так і при захворюваннях внутрішніх органів та травмах стравоходу [3]. У Міжнародній класифікації хвороб X перегляду езофагіт знаходиться у рубриці К 20, де розміщені гострі, хронічні, інфекційні езофагіти, опіки стравоходу. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) виділена в окрему рубрику К 21 [4].

В останні роки у наукових роботах обговорюється роль інших можливих причин хронічного езофагіту, зокрема таких як алергія та персистуюча вірусна інфекція, медикаментозна та променева ураження, системні захворювання сполучної тканини тощо [5].

Сучасною тенденцією, яка чітко прослідковується в останні роки, є істотне збільшення дітей з гастроінтестинальними ознаками харчової алергії. Захворювання травної системи, які перебігають на фоні або з ознаками харчової алергії вимагають принципово нових підходів до їхнього лікування, із значенням і елімінацією харчових алергенів, використанням антигістамінних, кортикостероїдних, пробіотичних препаратів. Серед

алергічних уражень травної системи у дітей важливе місце займають еозинофільні езофагіти, які є одним із проявів харчової алергії. За нашими даними, які базуються на результатах ендоскопій і обстежень дітей у гастроентерологічному відділенні Львівської міської дитячої клінічної лікарні, частота такої патології має тенденцію до збільшення. На сьогоднішній день не розроблені основні алгоритми діагностики і лікування цієї патології у дітей, відсутні протокольні і методичні рекомендації, які можуть бути застосовані у роботі педіатрів, сімейних лікарів і дитячих гастроентерологів. Потребує уточнення частота алергії на основні харчові продукти при алергічних ураженнях стравоходу, ефективність елімінаційної дієти та застосування пробіотичних препаратів, які довели свою ефективність при лікуванні алергічних захворювань у дітей та мають доведену здатність до відновлення харчової толерантності. До таких препаратів, згідно з рядом клінічних досліджень, відносяться пробіотики, в тому числі пробіотичний штам *Lactobacillus reuteri* [6].

Мета дослідження

Удосконалити діагностику і диференційну діагностику, покращити ефективність лікування алергічних езофагітів шляхом визначення поширеності алергічних езофагітів у дітей шкільного віку, ролі харчової алергії у їх виникненні, використання пробіотичних штамів *Lactobacillus reuteri* в комплексі лікування.

Матеріали і методи

Під нашим спостереженням знаходилося 63 дитини віком 6-17 років, які лікувалися у відділенні дитячої гастроентерології міської дитячої клінічної лікарні міста Львова та у яких, за клініко-інструментальними даними, можна було запідозрити алергічний езофа-



гіт. Усім дітям була проведена ендоскопічна фіброезофагогастродуоденоскопія (ФЕГДС), під час якої, у разі підозри на еозинофільний езофагіт, брали біопсійний матеріал зі слизової оболонки проксимального, середнього та дистального відділів стравоходу.

Для підтвердження або виключення ймовірної ролі харчової алергії у розвитку цієї патології усім дітям визначали загальний рівень сироваткового IgE та проводили шкірні прик-тести зі стандартними наборами харчових алергенів виробництва МП «Імунолог» (Вінниця, Україна). Визначення загального IgE в сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу з набором реактивів ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія).

Після проведення морфологічного дослідження діагноз ЕоЕ підтвердився у 40 дітей, а у 23 морфологічно було виставлено пептичний рефлюкс-езофагіт. Діти з верифікованим діагнозом ЕоЕ були розподілені на 2 групи.

Основну групу склали 20 дітей, яким були призначені елімінаційна або гіпоалергенна дієта (залежно від результатів шкірних алергопроб), левоцетиризин в дозі 5 мг 1 раз/добу вранці натще, пробіотичні бактерії *Lactobacillus reuteri* Protectis в дозі 10^8 життєздатних бактерій/таблетці (Біогая) 1 раз/добу незалежно від прийому їжі.

Контрольну групу склали 20 дітей, які отримували елімінаційну або гіпоалергенну дієту (залежно від результатів шкірних алергопроб) та левоцетиризин в дозі 5 мг 1 раз/добу вранці натще.

Курс лікування тривав протягом одного місяця, після чого проводилась повторна оцінка клінічної симптоматики, ФЕГДС з біопсією слизової оболонки стравоходу для визначення ефективності проведеного лікування.

Результати досліджень

На сьогоднішній день трапляється кілька клініко-ендоскопічних форм хронічних езофагітів, серед яких особливе місце займає еозинофільний езофагіт, поширеність якого істотно зростає, що ймовірно пов'язано як зі збільшенням захворюваності, так і з удосконаленням методів діагностики та ступеня інформованості лікарів щодо даного захворювання [7].

Диференційний діагноз еозинофільного езофагіту має проводитися між іншими хронічними езофагітами різної етіології, в тому числі внаслідок різноманітних інфекцій. В останні десятиліття розширився спектр інфек-

цій, здатних викликати ураження стравоходу, що пов'язано в першу чергу з поширенням синдрому набутого імунодефіциту, оскільки прийнято вважати, що інфекційні езофагіти часто розвиваються при імунодефіцитних станах. Найбільш відомий є кандидозний езофагіт, але останнім часом обговорюється також роль хронічних вірусних уражень стравоходу, в першу чергу викликаних вірусом простого герпесу 1 типу (HSV) та цитомегаловірусною (CMV) інфекцією.

Кандидоз стравоходу належить до локально-інвазивних форм ураження. Клінічні прояви езофагіту можуть виникати на ранніх стадіях ВІЛ-інфекції. Клінічно кандидоз стравоходу у дітей проявляється дисфагією, болями за грудиною, які можуть бути настільки інтенсивними, що призводять до відмови від ентерального харчування, внаслідок чого розвивається вторинна дегідратація, часто спостерігаються нудота та блювання з виділенням плівок (псевдомембран), не завжди супроводжується орофарингеальним кандидозом.

Ендоскопічне дослідження стравоходу є найбільш чутливим та специфічним методом діагностики кандидозного езофагіту. При езофагогастродуоденоскопії картина найчастіше характеризується наявністю фібринозного налету білого або жовтого кольору різної локалізації, конфігурації та розміру, який легко знімається, СО під ним гіперемована, чутлива до подразнення, набрякла. Візуально розрізняють катаральний езофагіт, при якому спостерігають дифузну гіперемію різного ступеня (від слабкої до яскраво вираженої) і помірний набряк слизової. Характерна ендоскопічна ознака – контактна кровоточивість СО, іноді – ніжно-білий наліт на ній. Ерозивних змін при цьому не фіксують. При фібринозному (псевдомембранозному) езофагіті має місце біло-сірий чи біло-жовтий рихлий наліт у вигляді округлих бляшок діаметром 1-5 мм, які виступають над яскраво гіперемованою та набряклою СО. Особливістю фібринозно-ерозивного езофагіту є брудно-сірий наліт у вигляді смуг на гребенях поздовжніх складок стравоходу. При інструментальному відокремленні такого налету можна виявити ерозії СО. Ерозії можуть бути округлої чи лінійної форми, частіше від 0,1 до 0,4 см в діаметрі. СО стравоходу дуже чутлива до подразнення, набрякла та гіперемована. Діагностика кандидозу стравоходу базується на лабораторному дослідженні біо-



псійного матеріалу, отриманого з ураженої ділянки під час ендоскопії.

Наступними за частотою є герпесвірусні ураження стравоходу, спричинені вірусом простого герпесу (HSV) та цитомегаловірусом (CMV).

Простий герпетичний езофагіт може бути результатом безпосереднього поширення інфекції з ротової порожнини та глотки або виникнути як ускладнення в результаті реактивації вірусу. У такому випадку вірус досягає СО стравоходу по блукаючому нерву. Ушкодження стравоходу відбувається за рахунок прямої цитопатичної дії вірусу на СО або внаслідок опосередкованої дії через автоімунний механізм.

У клінічній картині езофагіту, спричиненого HSV, характерне ураження інших слизових оболонок, зокрема герпетичні висипання у ротовій порожнині. При відсутності імунодефіциту езофагіт поєднується з назолабіальним герпесом.

На ранніх стадіях HSV - езофагіту на поверхні СО стравоходу можуть з'являтися великі, на місці яких незабаром утворюються відокремлені одна від одної, зазвичай невеликі, овальні, добре відмежовані виразки на еритематозній основі з плямисто-білою псевдомембраною або без неї, з фібринозним ексудатом або без нього, часом з піднятими над поверхнею слизової оболонки жовтуватими краями – так звані кратероподібні виразки. У процес частіше втягується дистальний відділ стравоходу, але в міру поширення інфекції відбувається дифузне розпушення всієї поверхні стравоходу. На пізніх стадіях хвороби розвивається дифузний ерозивний езофагіт, відбувається збільшення і злиття виразок. При мікроскопічному дослідженні біоптатів СО стравоходу, взятих з країв виразок, виявляють гігантські багатоядерні клітини, балонну дистрофію епітелію, маргінацію хроматину і гомогенні матові ядра. Характерною ознакою HSV -інфекції є наявність еозинофільних включень - тілець Кодрі типу А в ядрах клітин, які можуть займати половину ядерного об'єму і являють собою віруси.

Частота CMV уражень стравоходу складає 10-20% від усіх інфекційних езофагітів. Цитомегаловірусний езофагіт розвивається лише на фоні імунодефіциту.

Ендоскопічна картина CMV - езофагіту варіабельна – від дрібних множинних виразок до одиничних гігантських виразок довжиною до 10 см або дифузного поверхневого езофагіту.

Ураження стравоходу більш виражене в середній і дистальній частині стравоходу. Для пізньої стадії CMV - езофагіту характерні великі виразки яйцевидної або видовженої серпоподібної форми розміром декілька сантиметрів, вони можуть ускладнюватися кровотечею.

Основними морфологічними ознаками CMV - інфекції є утворення цитомегалічних клітин та інтерстиціальна лімфогістіоцитарна інфільтрація. Цитомегалічні клітини в 2-4 рази більші за оточуючі клітини і досягають 28-30 мкм. Вони часто містять розташовані ексцентрично та оточені світлим ореолом внутрішньоядерні амфотільні включення розміром 8-10 мкм, що робить клітину схожою на око сови.

Туберкульозний езофагіт у дітей зустрічається вкрай рідко, поєднується з туберкульозом легень. Езофагіт може розвиватися при проковтуванні харкотиння, інфікованого мікобактеріями, рідше – у хворих з імунодефіцитом гематогенним або лімфогенним шляхом поширення з легень та органів середостіння. Ендоскопічна картина варіабельна, можуть спостерігатися виразки, стриктури, описані об'ємні утворення з виразкуванням, що потребує диференційної діагностики зі злоякісними новоутворами. Діагноз встановлюється за даними біопсії – виявлення в біоптатах стравоходу некротизуючих гранульом, мікобактерій туберкульозу.

У зв'язку зі збільшенням захворюваності на сифіліс все актуальнішою стає проблема його своєчасної, перш за все ранньої, діагностики. Найчастіше в клінічній практиці трапляється вроджений сифіліс стравоходу, який призводить до утворення рубцевих змін і специфічних гум стравоходу. Клінічна картина цього езофагіту не є специфічною.

Сифілітичне ураження стравоходу найчастіше локалізується у верхній та середній третині стравоходу. Можливі різні макроскопічні форми ураження: у вигляді дифузного ураження СО стравоходу і/або у вигляді специфічних гум, у частині випадків – з поверхневим виразкуванням на вершині, у вигляді плоских або глибоких виразок, до яких призводить специфічне ураження різних частин стравоходу, з порушенням трофіки СО, підслизовим фіброзом, що спричиняє розвиток рубців із формуванням стенозу. СО в ділянці сифілітичного ураження може бути як набряклою та гіперемованою, так і блідою. Виразки СО стравоходу частіше неглибокі, з нечіткими краями, в по-



здвоєному напрямку більших розмірів, ніж у поперечному.

Прийом лікарських препаратів є фактором ризику розвитку медикаментозного езофагіту. Запальні зміни стравоходу можуть виникнути у дітей будь-якого віку, які приймають хімічно агресивні лікарські середники. В якості визначених факторів ризику необхідно виділити запивання таблеток недостатньою кількістю води, горизонтальне положення після вживання таблеток, а також порушення моторної активності стравоходу або його анатомічні аномалії.

Ендоскопічна картина цієї форми езофагіту є найбільш варіабельною і характеризується однією або кількома виразками, як правило, досить великих розмірів на фоні нормальної СО, що прилягає до виразок. Зазвичай уражається середня третина стравоходу, рідше – нижні відділи. Найчастішим місцем ураження є місце переходу проксимальної частини стравоходу в середню, де амплітуда перистальтики відносно низька, а стравохід стиснутий дугою аорти.

Крім того хронічні езофагіти можуть розвиватися при склеродермії, внаслідок дії на організм радіаційного випромінювання.

Еозинофільний езофагіт – це захворювання, яке характеризується вираженою ізольованою еозинофільною інфільтрацією стравоходу, клінічно проявляється симптомами, схожими у хворих з ГЕРХ, трапляється у дітей та дорослих. ЕоЕ практично не відповідає на інтенсивну антисекреторну терапію, але його симптоми, як правило, зникають при виключенні специфічних харчових алергенів [8]. Дисфагія, глотковий рефлекс аж до блювання, гостра обструкція стравоходу, задишка, паніка – ці симптоми ЕоЕ, які значно погіршують якість життя пацієнтів. ЕоЕ може ускладнюватися стриктурами стравоходу, утворенням кілець Schatzki та ахалазією. Ці ускладнення пов'язані з тим, що еозинофільне запалення може спричинити розвиток фіброзу і ремоделювання стравоходу [9].

Визначальною методикою при визначенні діагнозу ЕоЕ є ендоскопічне дослідження з біопсією. Виділяють типові ендоскопічні особливості при ЕоЕ: ізольовані стриктури (проксимальні або дистальні), стриктури і звуження просвіту стравоходу, білісуватий екссудат, білісуваті точки/вузлики (еозинофільні мікроабсцеси), вертикальні борозни, фіксовані концентричні кільця (трахеєподібний стра-

вохід), рухомі концентричні кільця (котячий стравохід), ранимисть (надриви) СО (слизова по типу «папіросного паперу»), набряк [10].

Важливим є те, що перераховані ендоскопічні критерії не є специфічними для ЕоЕ, оскільки трапляються і при інших захворюваннях стравоходу, у зв'язку з чим ендоскопічне дослідження без результатів гістологічного дослідження біоптатів не може бути єдиним критерієм встановлення діагнозу ЕоЕ.

Основним морфологічним діагностичним критерієм ЕоЕ є інтраепітеліальна інфільтрація з кількістю еозинофілів не менше 15 в полі зору мікроскопу високого розширення ($\times 400$) [11]. Для ЕоЕ, крім еозинофілії слизової оболонки, характерним є утворення еозинофільних мікроабсцесів, розміщення еозинофілів у поверхневих шарах епітелію, екстрацелюлярні еозинофільні гранули, десквамація епітелію, гіперплазія базального шару епітелію, розширені міжклітинні простори, фіброз/склероз власної пластинки СО, мастоцитоз і дегрануляція тучних клітин, виявлення CD8 Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів [9].

Після проведення ФЕДГС у 63 дітей віком 6-17 років, у яких за клініко-анамнестичними даними можна було запідозрити ЕоЕ, ми отримали його підтвердження, за результатами ендоскопії і морфологічного дослідження у 40 дітей. Серед них було 29 хлопчиків (72,5%) та 11 (27,5%) дівчат.

На початку дослідження, за допомогою анкетного опитування спеціально розробленими анкетами, ми провели аналіз основних медико-біологічних показників у дітей, які були залучені у дослідження.

Обтяжений перинатальний анамнез спостерігався у 5 дітей (25%) основної групи і у 4 дітей (20%) контрольної групи.

Середня тривалість перебування на грудному вигодовуванні у дітей основної групи була $6,4 \pm 3,18$ міс., у контрольній – $6,0 \pm 3,5$ міс. Коров'яче молоко було введено в харчовий раціон дітей основної групи в середньому у віці $7,8 \pm 3,7$ міс. та у віці $7,9 \pm 3,5$ міс. у дітей групи контролю.

Планові профілактичні щеплення були зроблені у 75% дітей основної і 70% дітей контрольної групи. Решта дітей в групах мали порушений графік щеплень внаслідок різноманітної патології і відмов батьків. Незвичайні реакції на вакцинацію мали 15% дітей основної групи та 10% дітей контрольної групи.



Прояви алергії у вигляді висипань різної локалізації протягом першого року життя спостерігалися у 90% дітей основної групи та у 85% дітей групи контролю. Обтяжена алергічна спадковість (за наявністю алергічних хвороб у батьків і найближчих родичів) спостерігалась у 55% дітей основної та 60% дітей контрольної групи. У 85% дітей обох груп в анамнезі були діагностовано алергічні захворювання, з них: atopічний дерматит – у 50% дітей основної групи та 60% дітей контрольної групи, алергічний риніт – у 15% та 10% дітей відповідно, бронхіальна астма – у 15% та 5% дітей відповідно, інші алергічні захворювання та алергічні прояви – у 20% дітей основної та 25% дітей

контрольної групи. В той же час, незважаючи на наявність алергічних захворювань, поглиблене обстеження з приводу алергії було проведено лише у 30% дітей основної групи та у 25% дітей групи контролю. З анамнезу ми з'ясували що протягом останніх двох років 20% дітей основної та 25% дітей контрольної групи отримували елімінаційну дієту, 40% дітей основної та 50% дітей групи контролю – гіпоалергенну дієту, 95% дітей основної групи та 100% дітей групи контролю – антигістамінні препарати, 90% дітей основної групи та 85% дітей групи контролю – пробіотичні препарати, 20% дітей основної групи та 10% дітей групи контролю – гормональні засоби (рис. 1).

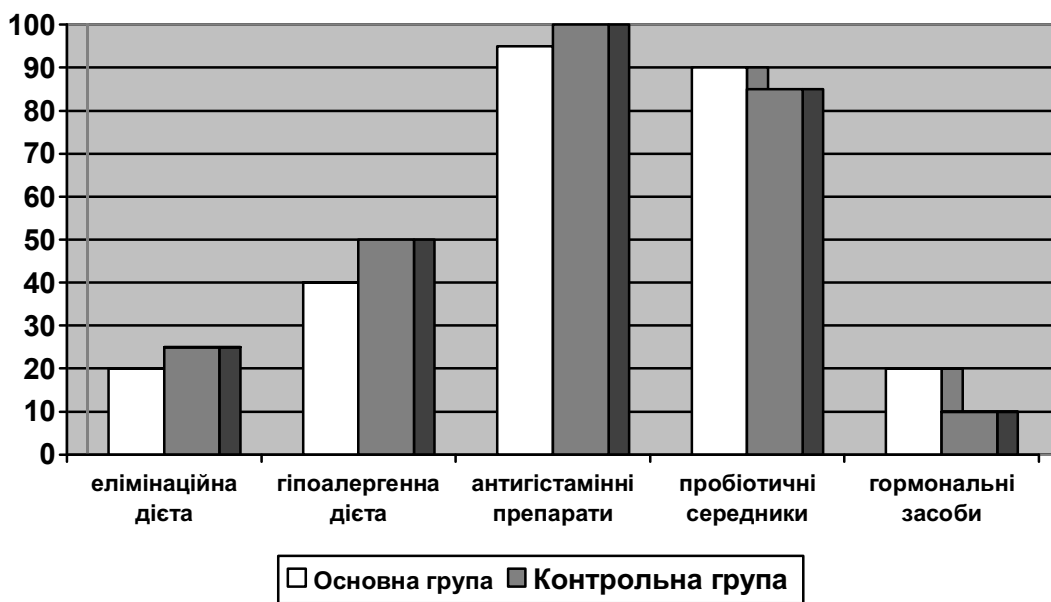


Рис.1. Розподіл дітей основної та контрольної групи за методами попередньої лікувальної тактики з приводу алергії

Таким чином, можна зробити висновок, що діти основної та контрольної груп на початку дослідження були подібними за своїми основними медико-біологічними показниками та отриманим лікуванням.

Основними скаргами при первинному обстеженні дітей були зниження апетиту (75% дітей обох груп), скарги на печію (65% дітей основної та 60% дітей контрольної груп), періодичну регургітацію (50% та 45% відповідно), біль у надчеревній ділянці різної інтенсивності (75% та 70% відповідно), блювання (25% та 30% відповідно) та дисфагію (20% та 10% відповідно).

При об'єктивному обстеженні у 100% дітей обох груп спостерігався біль при пальпації у надчеревній ділянці.

Для верифікації основного імовірного харчового алергену всім дітям обох груп були проведені шкірні алергопроби та визначений рівень загального сироваткового IgE.

Визначення ролі харчової алергії та причинних харчових алергенів проводилось методом шкірного алерготестування. У результаті проведених шкірних прик-тестів ми отримали такі дані: позитивні проби на буряк у 10% дітей основної та 5% дітей контрольної групи, на банан – у 10% та 5% дітей відповідно, на виноград – у 15% та 10% дітей відповідно, на кавун – у 20% та 15% дітей відповідно, на томати – у 30% та 15% дітей відповідно, на куряче м'ясо – у 60% та 55% дітей відповідно, на яловичину – у 20% дітей обох груп, на свинину – у 20% та 10% дітей відповідно,

на рибу хек – у 65% та 70% дітей відповідно, на білок курячого яйця – у 80% та 85% дітей відповідно, на апельсини – у 60% та 65% дітей відповідно, на рибу минтай – у 65% та 55% дітей відповідно, на жовток курячого яйця – у 85% дітей обох груп, на казеїн коров'ячого молока – у 75% дітей обох груп, на лимон – у 55% та 60% дітей відповідно, на моркву – у 20% та 5% дітей відповідно, на сою – у 60% та 65% дітей відповідно, на вівсяну крупу – у 10% та 5% дітей відповідно, на мандарини – у 60% та 65% дітей відповідно, на малину – у 35% та 25% дітей відповідно, на рибу короп – у 45% та 60% дітей відповідно, на какао – у 45% та 50% дітей відповідно (рис. 2). У 4 дітей (20%) основної групи та 5 дітей (25%) групи контролю харчові алергопроби були негативні.

Шкірні тести з харчовими алергенами проводяться у дітей з підозрою на харчову алергію. Вони є інформативними при алергії з IgE опосередкованим механізмом, хоча мають певні протипокази, можуть давати хибні результати і мусять проводитися лікарем-алергологом у відповідних умовах. Найбільш апробованим і надійним вважається "шкірний прік тест" (SPT), який вказує тільки на наявність сенсibiliзації. У дітей старше 1 року негативний результат ставить під сумнів наявність IgE-залежної харчової алергії. Позитивним тест вважається при розмірі > 3 мм. Негативний результат тесту не виключає можливості алергії за клінічними даними та патч-тестом.

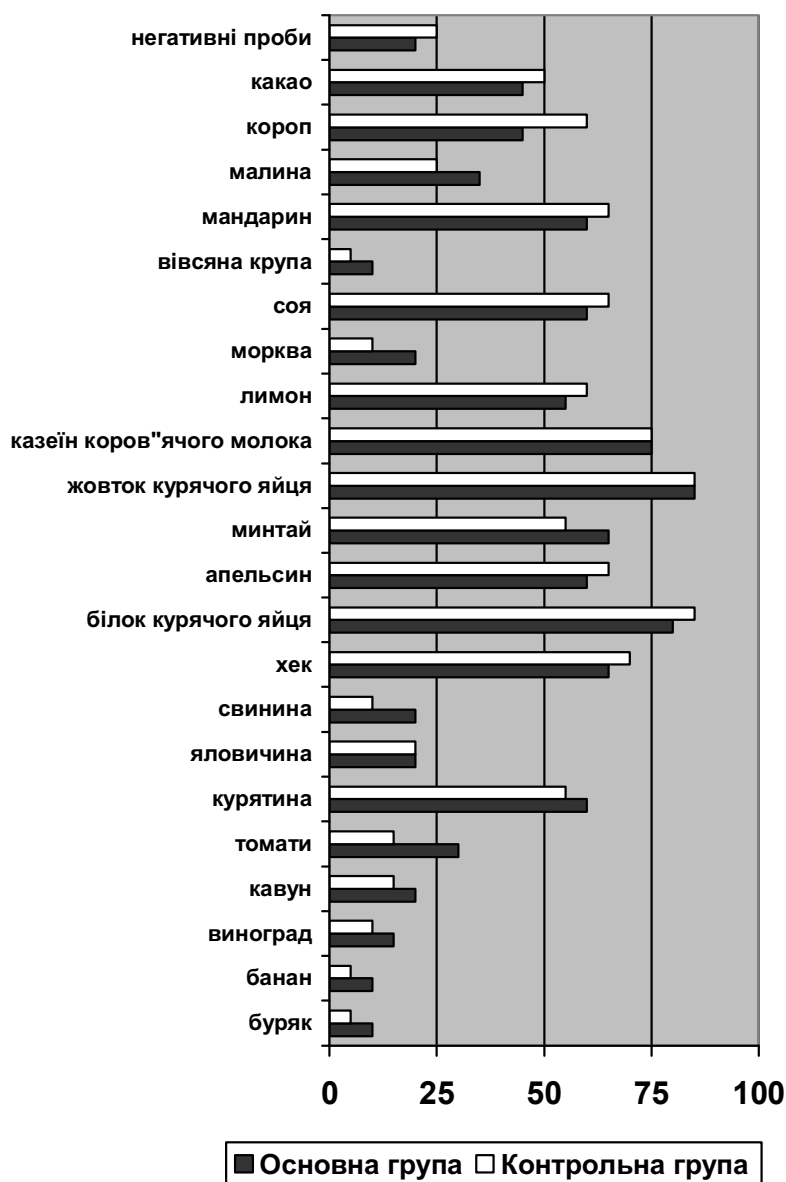


Рис. 2. Частота позитивних шкірних прик-тестів на різні харчові продукти у дітей з алергічним езофагітом



За результатами шкірного алерготестування було встановлено, що усі діти, у яких були позитивні результати, мали чутливість мінімум до 3 харчових алергенів – 15% дітей основної та 10% дітей контрольної групи та максимум до 13 алергенів – 10% та 5% дітей відповідно. Решта дітей була чутлива в середньому до 6-8 харчових алергенів.

Таким чином, можна зробити висновок, що у більшості дітей з алергічним ураженням стравоходу спостерігалась полівалентна харчова алергія, що істотно утруднювало підбір елімінаційної дієти. Як видно з рис. 2, найчастіше траплялася підвищена алергічна чутливість на курячі яйця (білок та жовток), білок коров'ячого молока, білок риби, курятину, цитрусові, какао. Істотно меншою була підвищена алергічна чутливість до фруктів і овочів.

Для уточнення характеру атопії у дітей ми визначали рівень загального сироваткового IgE. Рівень IgE у сироватці крові був підвищений у 15 дітей (75%) основної групи та у 16 дітей (80%) групи контролю і становив в середньому $168,39 \pm 60,43$ МО/мл та $162,45 \pm 37,8$ МО/мл відповідно, що свідчить про можливість розвитку ЕоЕ як за IgE-залежним, так і за IgE-незалежним типом алергічної реакції.

Верифікація діагнозу еозинофільного езофагіту проводилась на підставі морфологічного дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу. Основним критерієм підтвердження діагнозу було більше 15 еозинофілів у полі зору мікроскопа високо-

го розширення ($\times 400$) та наявність еозинофільних мікроабсцесів.

Згідно з отриманими нами даними, у дітей основної групи у біоптатах слизової оболонки стравоходу в середньому було $18,4 \pm 3,27$ еозинофіла у полі зору як у дистальному, так і в середньому відділі стравоходу, а в дітей групи контролю – $17,8 \pm 2,19$ еозинофіла. Еозинофільні мікроабсцеси були виявлені у 45% та 40% біоптатів дітей основної та контрольної групи, дегрануляція еозинофілів – у 25% та 30%, гіперплазія базального шару епітелію (більше 20% товщини епітелію) – у 60% дітей основної та 50% дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 85% та 75% дітей, відповідно (рис. 3).

Слід зазначити, що присутність еозинофілів у нормі не характерна для стравоходу. Еозинофіли зазвичай містять безліч цитоплазматичних гранул, які містять гістаміназу, фосфоліпазу, арилсульфатазу, пероксидазу. Реакція дегрануляції – це один з імовірних механізмів використання еозинофілами токсичного вмісту своїх гранул. Інший механізм полягає у активації антигенпрезентуючих клітин з подальшим поданням антигенів Т-лімфоцитам і мастоцитам, з посиленою продукцією інтерлейкінів ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-13, які впливають на епітелій стравоходу, фібробласти, гладком'язові клітини, викликаючи цілий каскад патологічних реакцій. Крім того, еозинофіли синтезують лейкотрієни LTC₄, LTD₄, LTT₄, ефект яких реалізується в підвищенні судинної проникності, гіперпродукції слизу, стимуляції скорочення гладком'язових клітин [12, 7].

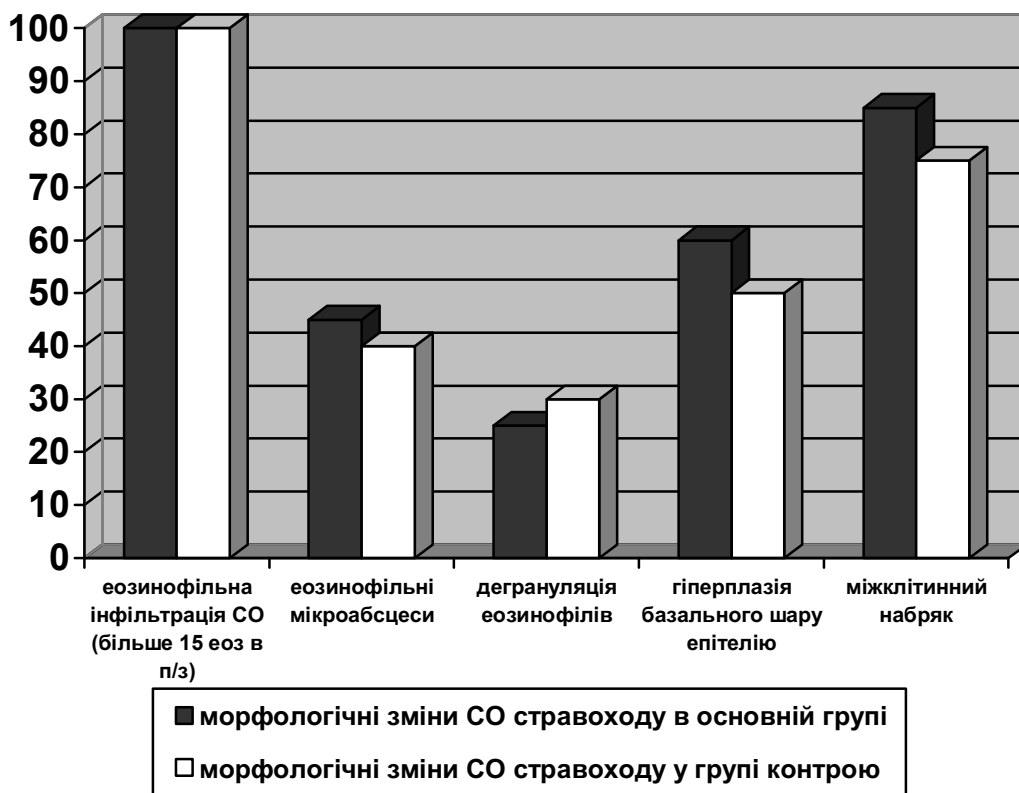


Рис. 3. Частота виявлених морфологічних змін слизової оболонки стравоходу у дітей основної та контрольної групи

Після проведеного лікування ми отримали покращення клінічних, ендоскопічних та морфологічних показників в обох групах дітей (табл. 1).

Покращення клінічної картини спостерігалось у дітей обох груп, зокрема зниження апетиту утримувалося у 20% дітей обох груп, печія – у 15% дітей основної групи та 20% дітей групи контролю, регургітація – у 5% дітей контрольної групи, біль у надчеревній ділянці – у 10% та 5% відповідно, а блювання та дисфагія не спостерігалися взагалі як в основній, так і в контрольній групі. В той же час більш швидка динаміка зменшення патологічної симптоматики спостерігалась у дітей основної групи, які у комплексі лікування отримували *Lactobacillus reuteri* Protectis.

Множинні білісуваті налети діаметром 0,1-0,2 см по типу «крипт-абсцесів», які були виявлені при первинній ЕФГДС повністю ре-

гресували у 75% дітей основної та 55% дітей контрольної групи, у 25% та 45% дітей відповідно – частково.

Кількість еозинофілів у біоптатах слизової оболонки стравоходу зменшилась у двох групах, зокрема в основній групі вона становила $4,7 \pm 1,56$ еозинофіла в п/з проти $18,4 \pm 3,267$ еозинофіла в п/з на початку дослідження, а у групі контролю $9,95 \pm 2,09$ еозинофіла в п/з проти $17,8 \pm 2,19$ відповідно. Істотно краща динаміка спостерігалась у дітей основної групи ($P < 0,05$). Через місяць лікування у біоптатах СО стравоходу дітей обох груп не було виявлено еозинофільних мікроабсцесів та дегрануляції еозинофілів, утримувалися гіперплазія базального шару епітелію у 10% біоптатів дітей в основній групі та 15% біоптатів дітей контрольної групи, міжклітинний набряк – у 10% та 20% відповідно.



Таблиця 1

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

Ознаки	На початку дослідження		Після проведеного лікування			
	основна група	група контролю	основна група		група контролю	
<i>Ендоскопічні:</i> множинні білісуваті налети діаметром 0,1-0,2 см по типу «крипт-абсцесів» (%)	100	100	регресували повністю	регресували частково	регресували повністю	регресували частково
			75	25	65	35
<i>Морфологічні:</i> 1) еозинофільна інфільтрація СО (еоз в п/з) 2) еозинофільні мікроабсцеси (%) 3) дегрануляція еозинофілів (%) 4) гіперплазія базального шару епітелію (%) 5) міжклітинний набряк (%)	18,4±3,267	17,8±2,19	4,7±1,56*		9,95±2,09*	
	45	40	0		0	
	25	30	0		0	
	60	50	5		15	
	85	75	10		15	

Примітка * – вірогідність відмінностей між показниками основної і контрольної групи при другому дослідженні ($p < 0,05$)

Ефективність використання пробіотичного штаму *Lactobacillus reuteri* Protectis можна обґрунтувати тим, що на сьогоднішній день пробіотики довели, що вони мають певні протизапальні і протиалергічні властивості, які пов'язані із впливом на експресію цитокінів, посиленням Т1-хелперної імунної відповіді (Th1) і потенційною можливістю зменшення проалергічної Т2-хелперної імунної відповіді (Th2) і продукції алергічних антитіл (IgE) [13]. Відомо, що алергічні захворювання частково пов'язані з порушенням Th1/Th2 цитокінового балансу, в бік активації Th2 клітин, що приводить до збільшення Th2 цитокінів, таких як інтерлейкін-4 (IL-4), IL-5 й IL-13, що, у свою чергу, обумовлює індукцію синтезу IgE і IgA, активацію тучних клітин і еозинофілів, які пов'язані з більшістю алергічних симптомів. Пробіотичні бактерії здатні інгібувати Th2 і активувати Th1 відповідь, продукцію Th1 цитокінів, таких як інтерферон- γ (IFN- γ), IL-2 і IL-12 [14].

Механізм дії пробіотиків інтенсивно вивчається. На сьогоднішній день чітко доведено, що певні пробіотичні штами можуть

впливати на імунні функції за допомогою різних шляхів, включаючи дію на ентероцити, антиген-презентуючі клітини, локальні дендритні клітини, регуляторні Т-клітини, ефекторні Т і В клітини [15]. Науково доведено, що бактерії коменсали зменшують місцевий запальний процес [16], і як мінімум один пробіотичний штам здатен сприяти зміцненню кишкового бар'єру [17], потенційно зменшуючи можливість антигенного навантаження. Як мінімум декілька протизапальних ефектів пробіотиків здійснюється опосередковано через толл-лайн рецептори (TLR), включаючи TLR9 і, можливо, TLR2, TLR3 та TLR4 ентероцитів [18]. Інтестинальна мікробіота також сприяє продукції ентероцитами TNF- β і простагландину E2, які сприяють розвитку імунологічної толерантності за участі дендритних клітин [19]. У роботах вчених було показано, що дача пробіотичних бактерій у дітей з atopічними захворюваннями або харчовою алергією призводить до збільшення IFN- γ , IL-5, IL-10, TNF- α . Інші дослідження довели, що пробіотики збільшують активність

дендритних клітин, посилюють, як вже було зазначено вище, активність і диференціацію Т1-хелперів, збільшують імунорегулюючу активність в травній системі [20], посилюють синтез імунорегуляторних цитокінів (IL-10) [21]. Проте, якщо це характерно для дії таких штамів, як *Lactobacillus reuteri*, то не характерно для інших штамів лактобактерій [22]. Цікавою є здатність визначеного пробіотичного штаму впливати на С-тип лектинів і дендритно-специфічну міжмолекулярну адгезію, Т-регуляторні клітини, активність моноцитів, синтез секреторного IgA, Th1-системну імунну відповідь [23].

Висновки

Еозинофільний езофагіт - це хронічне запальне захворювання стравоходу, яке може починатися у дитинстві, не має своєї специфічної клінічної картини і найчастіше проявляє себе клінічними симптомами, які подібні до таких при гастроєзофагальній рефлюксній хворобі і порушенням ковтання при прийомі їжі.

У більшості дітей еозинофільний езофагіт розвивається на фоні клінічних ознак гастроінтестинальної алергії або інших алергічних захворювань, таких як atopічний дерматит, бронхіальна астма, алергічний риніт, кропив'янка.

Резюме. У статті розглянуті особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до діагностики, диференційної діагностики і лікування еозинофільного езофагіту у дітей шкільного віку. Обстежено 63 дитини з підозрою на ЕоЕ, ендоскопічно та морфологічно діагноз підтверджено лише у 40. Діти з ЕоЕ були розподілені на дві групи по 20 чоловік залежно від схеми лікування. Діти основної групи отримували елімінаційну дієту, левоцетиризин та Біогаю протягом одного місяця, контрольної – лише елімінаційну дієту та левоцетиризин. Встановлено, що включення у комплекс терапії еозинофільного езофагіту пробіотичного препарату *Lactobacillus reuteri* Protectis істотно впливає на результати лікування дітей, що проявляється кращою динамікою зменшення клінічних симптомів та достовірним зменшення кількості еозинофілів у СО стравоходу дітей у порівнянні з дітьми, які не отримували пробіотичного препарату в комплексі лікування.

Ключові слова: діти, еозинофільний езофагіт, пробіотики.

Diagnosics, differential diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis of school-age children

Nyankovskyy S. L., Horodylovska M. I., Ivantsiv V.A., Boyko O. I.

Summery. The article describes the clinical course and current approaches to diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in children of school age. The study involved 63 children with suspected EoE, endoscopic and morphological diagnosis is confirmed only in 40 of them. Children with EoE were divided into two groups of 20 pupils, depending on the regimen. Children of the main group received elimination diet, Levocetirizine and BioGaia within one month, children of the control - just elimination diet and Levocetirizine. It was established that the inclusion of probiotic.

Діагностика еозинофільного езофагіту базується на вивченні анамнезу, уточнення особливостей клінічного перебігу захворювання і ефективності терапії, ендоскопічного і морфологічного обстеження слизової оболонки стравоходу, шкірних алергопроб.

При лікуванні еозинофільного езофагіту має бути застосована елімінаційна дієта з виключенням харчових продуктів, на які у дитини спостерігається підвищена чутливість (за результатами прік-тесту), антигістамінні та пробіотичні препарати.

Включення в комплекс терапії еозинофільного езофагіту пробіотичного препарату *Lactobacillus reuteri* Protectis в дозі 10^8 життєздатних бактерій/таблетці (Біогаю) 1 раз/добу незалежно від прийому їжі протягом одного місяця, позитивно впливає на результати лікування дітей, що проявляється більш кращою динамікою зменшення клінічних симптомів ЕоЕ та достовірним зменшення кількості еозинофілів у СО стравоходу дітей, у порівнянні з дітьми, які не отримували пробіотичного препарату в комплексі лікування.

Пробіотичний препарат Біогаю є безпечним препаратом, добре переноситься дітьми і не викликає побічних реакцій.



Lactobacillus reuteri Protectis into the complex therapy of eosinophilic esophagitis significantly affect the outcomes of children - better dynamic reduction of clinical symptoms and significant decrease in the number of eosinophils in the esophagus of children compared with children who received no probiotic in combination treatment.

Key words: children, eosinophilic esophagitis, probiotics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Боярська Л.М. Клініко-функціональні особливості гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей і підлітків / Л.М. Боярська, К.О. Іванова, І.Б. Скалозубова // Патологія. – 2012. - №1. – С. 26-30.
2. Белоусов Ю.В. Гастроэнтерология детского вѳу / Ю.В. Белоусов. – К., 2007. – 400с.
3. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение / В.Т. Ивашкин, А.С. Трухманов. – М.: «Триада-Х», 2000. – 178с.
4. Соломенцева Т.А. Эзофагит как междисциплинарная проблема / Т.А. Соломенцева // Ліки України. – 2009. - №6. – С. 59-64.
5. Atkins D., Kramer R., Capocelli K. et al. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2009 – Vol. 6, N 5. – P. 267-278.
6. Probiotics in Pediatric Medicine /Ed. By S.Michail, P.Sherman// Humana Press.–2009.–352 p.
7. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения / В.Т. Ивашкин, Е.К. Баранская, В.О. Кайбышева [и др.] // РЖГГК. – 2012. - № 1. – С. 71-81.
8. Мошко Ю.О. Еозинофильный эзофагит / Ю.О. Мошко // КТЖ. – 2009. - №2. – С. 30-32.
9. 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.
10. 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.
11. Furuta G.T. Eosinophilic esophagitis: Update on clinicopathological manifestations and pathophysiology / G.T. Furuta // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 27, №4. – P. 383-388.
12. Lewis R., Austen K., Soberman R. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases // N. Engl. J. Med. – 1990 – Vol. 323, N 10. – P. 645-655.
13. Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses //International Journal of Medical Microbiology.–2003.–Vol.293.–P.77-86.
14. Fblster-Holst R., Offick B., Proksch E., Schrezenmeir J. Probiotics in Treatment and/or Prevention of Allergies. From: Nutrition and Health: Probiotics in Pediatric Medicine Edited by: S. Michail and P.M. Sherman © Humana Press.–P.243-261
15. Prescott S.L., Dunstan J.A., Hale J., Breckler L., et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferongamma responses in very young children with atopic dermatitis //Clin. Exp. Allergy.–2005.–Vol.35.–P.1557-1564.
16. Kelly D., Campbell J.I., King T.P., Grant G., et al. Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR-gamma and RelA //Nat. Immunol.–2004.–Vol.5.–P.104-112.
17. Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N.H., Paerregaard A., Michaelsen K.F. Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis //J. Pediatr. –2004.–Vol.145.–P.612-616.
18. Rachmilewitz D., Katakura .K, Karmeli F., Hayashi T., et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis //Gastroenterology.–2004.–Vol.126.–P.520-528.
19. Newberry R.D., McDonough J.S., Stenson W.F., Lorenz R.G. Spontaneous and continuous cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E2 production by stromal cells in the murine small intestine lamina propria: directing the tone of the intestinal immune response //J. Immunol.–2001.–Vol.166.–P.4465-4472.



20. Veckman V., Miettinen M., Pirhonen J., Siren J., et al. Streptococcus pyogenes and Lactobacillus rhamnosus differentially induce maturation and production of Th1-type cytokines and chemokines in human monocyte-derived dendritic cells //J. Leukoc. Biol.–2004.–Vol.75.–P.764-771.
21. Lammers K.M., Brigidi P., Vitali B., Gionchetti P., et al. Immunomodulatory effects of probiotic bacteria DNA: IL-1 and IL-10 response in human peripheral blood mononuclear cells //FEMS Immunol. Med. Microbiol.–2003.–Vol.38.–P.165-172.
22. Smits H.H., Engering A., van der Kleij D., de Jong E.C., et al. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin //J. Allergy. Clin. Immunol.–2005.–Vol.115.–P.1260-1267.
23. Heller F, Duchmann R. Intestinal flora and mucosal immune responses //International Journal of Medical Microbiology.–2003.–Vol.293.–P.77-86.