УДК 616.329-002-008

А.М. Месова
Семей мемлекеттік медицина университеті,
жедел медициналық жәрдем кафедрасы

БАЛАЛАРДАҒЫ ЭОЗИНОФИЛДІ ЭЗОФАГИТ МӘСЕЛЕСІНЕ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАС (ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ)

Мақалада балалар гастроэнтерологиясының өзекті мәселелерінің бірі эозинофилді эзофагитке шолу жасалған. Заманауи шет елдік мәліметтер бойынша балаларда эозинофилді эзофагит емделмеген жағдайда 17,2-70,8%-да өңештің стриктурасына әкеледі. Бұл аурулар тобы проградиентті созылмалы, рецидивирлеуші ағыммен сипатталатындықтан, кеш диагностикаланады. Эозинофилді эзофагиті бар науқастарды адекватсыз түрде ем жүргізу балалар денсаулығы үшін әртүрлі асқынулардың дамуы және балалардың мүгедектігіне әкелуі мүмкін.Сол себепті эозинофилді эзофагиттің диагностикасы мен емін жетілдіру керектігі сөз етіледі.
Түйінді сөздер: *балалар, аллергия, эозинофилді эзофагит.*

Өңештің эозинофилді зақымдануы эозинофилді эзофагит (ЭЭ) асқорыту ағзаларының иммунды антиген-ассоциирленген созылмалы эозинофилді патологиясы, клиникасында өңеш қызметінің бұзылуымен, гистологиялық эозинофилдің айқын өңеш тініне енуі салдарынан дамитын ауру [1,2]. Ас қорыту жүйесінің эозинофилді аурулары, соның ішінде ЭЭ үлкен әлеуметтік-экономикалық маңызға ие. Бұл аурулар тобы проградиентті созылмалы, рецидивирлеуші ағыммен сипатталғандықтан, кеш диагностикаланады, ЭЭ-ті бар науқастарға адекватсыз түрде ем жүргізу балалар денсаулығы үшін әртүрлі асқынулардың дамытып, инвазивті хирургиялық әдістер қолдану ретінде сәтсіз салдарларға әкеледі.

ЭЭ иммунологиялық сипаттағы ауру, тұқымқуалаушылыққа бейімділігі бар адамдарда дамиды. Тамақтағы және қоршаған ортадағы антигендер иммундық жауап ретінде Th2 бөледі, ал IL-4, IL-5, IL-13 цитокиндері өңештің сілеймелі қабатындағы эотаксин-3 өнімдерін ынталандыру барысында өңештің сілемейлі қабатының астына эозинофилдер ене отырып, өңештің эозинофилді инфильтрациясын әкеліп соғады [3,4,5]. ЭЭ созылмалы рецидивті ағымдағы ауру. ЭЭ емделмеген жағдайда сілемейлі қабат астында талшықты дәнекер тіні өсіп кету әсерінен өңештің стриктурасына әкеліп соғады[5-11]. ЭЭ өңеш стриктурасының жиілігі уақытында дұрыс диагноз қойылмаған кезде 17,2-70,8% дейін жетеді[12].

Соңғы онжылдықта балалар мен ересектердегі ас қорыту жүйесінің эозинофилді аурулары белсенді зерттеліп келеді. Бұл патологияның патогенезі, диагностикасы және емі туралы мәліметтер үнемі толығуда. Қазіргі заманғы генді-инженерлі технологияларды қолдана отырып, емдеу мен диагностикасының жаңа әдістерін жасап шығаруға көмектесетін эозинофилді аурулардың ұсақ молекулярлы механизмдері туралы жаңалықтар ашылуда [26].

Аталмыш патологияның таралуы мен аурушаңдығы біздің елде белгісіз болып қалуда, себебі әр түрлі мамандықтағы дәрігерлер аз ақпараттандырылғандықтан, кеш диагноз қойылады.

Эозинофилді эзофагитті алғаш рет 1978 жылы L.T.Landres жазған болатын[6]. Ал 1982 жылы H.S.Winter авторластарымен бірге эозинофилия гастроэзофагалды рефлюкс ауруының диагностикалық көрсеткіші болып табылатынын айтты [7]. 1993 жылы S.E.Attwood авторластарымен эозинофилді эзофагитпен ауыратын 12 науқасқа зерттеу жасап, зерттеуде эозинофилдер гастроэзофагеалды рефлюкс ауруын шақырмайтынын байқаған, бірақ аллергиялық аурулармен байланысы бар екендігі туралы жазған [8,9,10].

Ал 1995 жылғы деректерде өңештің оқшауланған эозинофилді инфильтрациясы жеке аурудың көріністері екендігі айқындалды.

Эпидемиологиясы.

Соңғы оң жылдықта Америка, Европа, Азия елдерінің көптеген көлемді зерттеулерінде асқазан ішек жолдарының эозинофилді аурулары балаларда көптеп кездесетінін байқаған. Осы деректерге сүйене отырып АҚШ Огайо штатында 2003 жылы R.Noel 19 жасқа дейінгі балалар арасында зерттеу жүргізген болатын [13]. Зерттеуде 1 жылда 10000 баладан 1 науқас ЭЭ кездесті. Ал таралу жиілігі 10000 баланың 1-де байқалды. Швейцарияда жүргізілген зерттеулер нәтижесі ЭЭ жиілігі 0,15 жағдайда 10000 ересек адамдар арасында кездесті. Ал таралу жиілігі 10000 ішінде 2,9 болып тіркелді[14]. J. Croese авторластарымен бірге 2003 жылы 21 айда 19800 адамды тексеру ішінде ЭЭ 19 ересектер ішінде анықталған. Балалар арасында асқазан-ішек жолдарының ауруларының ішінде эозинофилді эзофагит 1%, ал эзофагитпен зақымданған аурулардың ішінде 6% кездеседі[15].

Этиология.

Асқазан ішек жолының эозинофилді ауруларын зерттеу барысында көптеген теорияларда, аллергиялық-иммунологиялық процесс әсерінен деп санайды. Балалар мен ересектерде ЭЭ-тің клиникалық симптомдары әртүрлі болуы мүмкін. Бірақ пациенттердің екі тобында да (шамамен 80% балалар арасында, 40-60% ересектерде) қосымша мынандай аллергиялық аурулар байқаған: тағамдық аллергия, атопиялық дерматит, экзема, бронх демікпесі [16]. Американдық аллергия, астма, иммунология академиясының мәліметтері бойынша 6,2±4,8 жас аралығындағы ЭЭ ауыратын 89 баланың 75% тамақтық аллерген анықталған [17]. Осыған байланысты өңештің эозинофилді зақымдалуының негізінде жоғары сезімталдық реакция жатыр, ал морфологиялық негізіндегі клиникалық көрінісінде көп жағдайда иммундық қабыну нәтижесінде эозинофилді инфильтрация дамиды.Сонымен қатар, тіндік эозинофилиябасқа да мынандай аурулар (паразитарлық аурулар, коллагеноздар, жүйелі васкулит, ішектің қабыну аурулары: жаралық колит, Крон ауруы) себебінен де дамиды. Кейінгі жылдары өңештегі микробимоның өзгеруі ЭЭ пайда болуына әсер етеді деген пікір қалыптасып келеді. IL-13-тегі базалды аймағының жасушаларының және оның құрылымының көбеюі өңештің сілемейлі қабатының тосқауылдық функциясының төмендеуіне әкеле отырып, өңештегі микроортаны өзгертіп аурудың дамуына себепкер болады[18].Эозинофилдер микробтарға қарсы өнімдердің негізгі қоймасы болып келеді, мысалы катиондық ақуыз гранулалары, дефензиндер және ДНК құрамды клеткадан тыс ұстағыштардың эозинофилден тыс шығып кетуі өңештегі микробиоманы өзгертеді[19]. Сонымен қоса, ЭЭ ауырған науқастар тамаққа аллергияға және тамаққа шектелуге байланысты өңештің бактериялары өзгеріске ұшырайды. ЭЭ патогенезінде микробиоманың өзгеруі негізгі бөлігі екенін дәлелдейтін ғылыми жұмыстар кездеседі.

Harris K.J. et al. (2015) ЭЭ және ГЭРА ауырған 70 бала мен ересек адамдарды тексеру нәтижесінде сау адамдарға қарағанда Haemophilustегінің ЭЭ емделмеген науқастарда басымдылығын, ал Streptococcus тегінің протонды помпа ингибиторларымен (ППИ) емдегенде сау адамдарға қарағанда сирек байқалатынын анықтаған[20].

Асқазан-ішек жолдарының микрофлорасының өзгеруі, қабылданған тағамдарға байланысты ЭЭ дамуы туралы A.T. Stefka et al. [21,22] және A.J.Benitez [23] деректер жазған. Өңеште эозинофилді инфильтраттар дамуы биологиялық белсенді қоспалар қолдану әсерінен туындайтыны туралы клиникалық бақылаулар кездеседі[24]. Бұл жағдайда дәрілік препараттармен индуцирленген эзофагиттер туралы сөз болады. Бұл сөздің мағынасын pill-induced esophagitis ағылшынының сөзі дұрыс ашады[25,26].

Патогенезі.

Эозинофилдер – бұл сүйек миында түзілетін лейкоциттер және организмді паразиттардан қорғауда маңызды роль атқарады. Әсіресе, аллергиялық реакциямен шақырылған қабыну үрдісі кезінде белсенді қатысады. Эозинофилдер өздігінен қабыну үрдісін және тіндердің бұзылуын шақырмайды. Эозинофилдер қалыпты жағдайда АІЖ, көкбауырда, лимфатикалық түйіндерде, тимуста табылады. Эозинофилдер асқорту жүйесінде, АІЖ (асқазан, аш ішек және тоқ ішек) шырышты қабатының меншікті

пластинкаларында да кездеседі, тек өңеште ғана анықталмайды Эозинофилдердің өндірілуі АІЖ бөліктеріне байланысты өзгеріп отырады, егер қалыптыдан жоғарылаған кезінде осы жүйенің эозинофилді зақымдалғанына күмәнданамыз.
Асқазан-ішек жолдарының бөлімдеріне байланысты эозинофилдердің көру аймағындағы саны: асқазанда-8, асқазан антрумы-6, он екі елі ішек-18, ащы ішек-17, мықын ішектің терминалды бөлігі-20, соқыр ішекте-32, тоқ ішектің өрлімелі бөлігі-21, көлденең тоқ ішек-19, төмендемелі тоқ ішек-15, сигма тәрізді ішек-10, тік ішек-9[2].
Swoger JM және т.б. пікірі бойынша, бұрын сенсибилизацияға ұшыраған организмде IgE мен тамақтық немесе ауалық аллергенмен байланысып, мес жасушаларының дегрануляцияларуына әкеледі. Осының нәтижесінде хемокиндер, гистаминдер, эозинофилдің хемотаксисті факторлары босатылады[16]. Бұл компоненттер эозинофилдердің миграциясын шақырады, кейіннен олардың дегрануляциясы дамиды. Өнімдер арасында эозинофилдердің дегрануляциясы кезінде алынған, дәлірек айтсақ, эозинофилдің қайталамалы түйіршіктері бұзылғанда басты негізгі белок, эозинофилді пероксидаза, эозинофилді катионды белок және эозинофилді нейротоксинбөлінеді.
Деректерде цитотоксикалық белоктар гельминттерге тікелей токсикалық әсер етеді. Олардың қабынулық әсері паразитарлық агенттердің зақымдалуына ғана бағытталмаған, сонымен қатар тіндердің цитотоксикалық белоктармен ауқымды зақымдалуымен қоса эозинофилдердің бұзылуына әкеледі. Эозинофилдер кабынудың алдын ала отырып, адгезия жүйесін белсендіреді. Сондай-ақ жасушалық - тура миграциясына және цитокин, хемокин, липидтік медиаторларды (лейкотриендер –LTC4, LTD4, LTE4 және тромбоциттерді белсендіретін фактор) өндіреді. Эозинофилдер MHC II класты молекуланы және ко-белсендіруші молекуланы (мысалы B7), өндіруге қатысады, Т-жасушаларының антигеніне ықпал ете отырып және толық иммундық жауапты камтамасыз етеді.
Катиондық белоктар, тасымалдаушы өсу факторы ß (TGFB) тіндердің бұзылуына және дисфункциясына себепкер және де соның нәтижесінде тіндердің фиброздануына әкелуі мүмкін. Липидті медиаторлар қантамыр өтімділігі мен шырыш секрециясын арттырады. Басты негізгі белок мускаринді М2 рецепторға әсер етіп, тегіс салалы бұлшықеттердің жиырылуына әкеп соғады. Бұл бұлшықеттің жиырылуы ЭЭ кезіндегі дисфагияға, сондай-ақ эпизодты түрде тамақтың өтпеуіне әкеледі. Өңеш стенозы белгілерінің механизмі астма кезіндегі бронхоконстрикция механизміне ұқсас. Белоктардың токсикалық әсері одан әрі мес жасушалардың дегрануляцисын туғызады, ал қабыну циклы және тіндік зақымдалу жалғасады. Өңештің эозинофилді инфильтрациясының механизмінде үлкен қызығушылық туады, өйткені, өңеш- АІЖ эозинофилі жоқ жалғыз бөлігі болып келеді.
Шетелдік ғалымдар деректері бойынша, бұл механизм өндіруші Т-хелпердің 2 типінде, әсіресе, интерлейкин 4 (IL4), интерлейкин 5 (IL5), интерлейкин 13 (IL13) осылардың әрекетіне негізделген[27]. IL4: 1) қабыну аймағындағы тамырлардың эндотелийіндегі 1-ші типті (VCAM-vascular cell adhesion molecule-1) адгезия молекуласын белсендіреді; 2) фибробластардың және эпителиалды жасушалардан эотаксиндер мен эозинофилді гемотрактанттардың өндірілуін белсендіреді. IL5: 1) сүйек миынан эозинофилдің жылдам жұмылдыруын ынталандырады, айналымдағы эозинофилдің саны жоғарылайды; 2) хемоаттрактантардың (эотаксиндер) эозинофилдерге жауаптық реакциясын арттырады; 3) Эозинофилдер мен хемоаттрактанттардың өзара әрекеттесу реакциясын бастап эозинофилдердің миграциясын белсендіреді; 4) эотаксиннің деңгейін жоғарылатады да, хемоаттракция циклын қолдайды; 5) эозинофил апоптозын ингибирлей отырып, олардың тіндегі өмір сүруін 1 күннен 1 жұмаға дейін ұзартады. Қалыпты жағдайда эозинофилдер сүйек миынан шыққаннан кейін қанда 3-4 сағат циркуляцияда жүреді, содан кейін АІЖ эпителиалды қабатына түседі де, онда 8-12 күн өмір сүреді.
Эозинофилдің миграциясының механизмінде эозинофилді хемоаттрактант-эотаксин маңызды орын алады[27]. Эотаксин – бұл эозинофил хемотаксисіндегі арнайы фактор, CCR3 рецепторымен ғана байланысады, эозинофилда, базофилда, Th2-жасушаларында жүреді. Эотаксин эндотелийден, эпителийден, макрофагтан өндіріледі. Бұл эотаксин нейтрофил мен моноцит үшін емес, тек эозинофилге ғана белсенді хемоаттрактант болып табылады.Хемоаттрактанттар эозинофил жиналуына, қозғалысына және адгезиясына септігін тигізе отырып, цитотоксикалық эозинофилді белоктардың бөлінуіне әсер етеді. Белсенді хемоаттрактанттар эотаксин IL5 бірге сүйек миынан эозинофилдердің белсенді өндірілуін ынталандырады. Эотаксиннің келесідей түрлері бар: Эотаксин 1 (эозинофилдердің миграциясы алғашқы 6 сағатта байқалады), эотаксин 2 (қабынулық процес 24 сағаттан көп болған жағдайда), эотаксин 3 (ЭЭ тікелей өзара байланыста болады).
ЭЭ-те жоғары экспрессия кезінде қалыпты жағдайдағы өңешпен салыстырғанда бөлініп алынған ген ЭЭ-тің тұқымқуалаушылыққа бейімділігін дәлелдеді. Зерттеу нәтижесінде эотаксин 1 мен 2-ге қарағанда, эотаксин 3 мөлшері ЭЭ-те өңештің сілемейлі қабатында 89% анықталған.

Клиникалық көрінісі.

ЭЭ-тің типтік көріністерінің басталуы бала жастан басталады. Бұл ауру көрінісі барлық топтарда көрініс беруі мүмкін, бірақ оның көптеген клиникалық белгілері аурудың жасына байланысты өрбиді. Нәрестелер мен ерте жастағы балаларда клиникалық көрінісі көбіне мазасыздану, кекіру, құсу, тамақтан бас тарту және ауыр жағдайларда физикалық дамуының артта қалуымен көрініс береді. Мектеп жасындағы балалар мен жасөспірімдерде - дисфагия (жұтынудың қиындауына), өңештен тамақтың өтуінің қиындауына (әсіресе қатты тағам), “тамақта тас тұрғандай”, сонымен қатар кеудеде және эпигастрий аймағындағы ауырсыну, қыжылдау, құсу, регургитация. Науқас бұл жағдайға көнуі де мүмкін, тамақты ұзақ шайнап, көп мөлшерде су іше отырып, жеуге үйренеді.Қатты тамақтарды жеуден бас тартуы да байқалады[29].

Диагностикасы.

ЭЭ-те лабораториялық диагностикада қанда эозинофилдердің 40-50 % дейін жоғарлауы байқалады.
ЭЭ-тің клиникалық және эндоскопиялық көріністері спецификалық емес және «классикалық» рефлюкс-эзофагиттен мүлдем айырмашылығы жоқ. ЭЭ-ті бар барлық науқастардан тыңғылықты түрде аллергологиялық және тұқым қуалаушылық анамнезін жинау керек, сондай-ақ аллергологиялық тексеру жүргізу керек (терілік скарификациялық сынама, қан сары суындағы аллергендерге спецификалық IgE, терілік аппликационды сынама – патч-тест). Бұл науқастардың 75%-ы асқынған аллергологиялық анамнез бен атопия бойынша тұқым қуалаушылық бейімділігі бар. Шамамен 70% науқаста ЭЭ-ті бар науқастарда кем дегенде бір тағамдық аллергенге терілік сынамасы оң болып табылады, көбінесе ол сүт, жұмыртқа, бидай, зәйтүн немесе жаңғақ [17]. Терілік аппликационды тест (патч-тест, приик-тест) – бұл IgE-тәуелсіз реакцияларды анықтаудың жаңа әдісі болып табылады. Патч-тест бойынша терінің зақымдалмаған аймағына аллерген жағу (әдетте ерітінді түрінде) және белгілі уақыттан кейін (әдетте 48 сағаттан кейін) жергілікті реакцияны бағалау: 0 – көзге көрінетін өзгерістер жоқ; 1 – эритема, бірақ ісінусіз және тығыздалусыз; 2 – эритема, ісіну және/немесе бірнеше папулезді элементтер; 3 – эритема, айқын ісіну папулезді элементтер; 4 – эритема, айқын ісіну, везикулярлы бөртпе. 2 және одан да көп болса нәтижесі оң болып саналады. Американдық аллергия, астма және иммунология академиясының мәліметтері бойынша, ЭЭ-ті бар 89 баланың арасында қоршаған орта аллергендерге сенсибилизация 79%-да және тағамдық аллергендерге 75%-да болған. 38 пациенттің арасында терілік скарифиционды сынамалар 24 балада (63%) оң болған, олардың 15-інде (39,2%) терілік сынама (прик-тест) теріс, 5 (13%) теріс скарифиционды сынама болса, прик-тест оң болған және 9-ында (23,7%) екі сынамада да теріс болған [17]. Айта кететін жайт, аллергендік тексеру нақты мәлімет беретін ЭЭ триггерлерін көрсетпеуі де мүмкін. Эозинофилдік патология туралы ойға дәстүрлі медикаментозды ем немесе кейде хирургиялық коррекцияның нәтижесіздігі фонында оң динамиканың болмауы әкеледі.
Диагнозды верифицирлеу эндоскопиялық тексеру және кезекті морфологиялық тексерумен жүзеге асырылуы мүмкін. «Классикалық» рефлюкс-эзофагиттен ЭЭ-тің айырмашылығы ГЭРА-мен әрқашан байланысты еместігінде. Оған өңештің дистальді бөлігі ғана емес, ұзына бойы зақымдалуы тән. ЭЭ-де келесі эндоскопиялық өзгерістер тән: сызықтық жүлгелер, циркулярлы қатпарлар, «сақиналар», диаметрі 1-2мм болатын ақ қосындылар (емізікшелер бойындағы және шырышты қабаттың беткейіндегі

эозонофильді микроабсцесстер), Шацки сақиналары (өңеш-асқазан қосылысындағы өңештің шырышты қабатының қалыңдауы), жанаспалы қанағыштық, шырышты қабаты «папирос қағазы» типі бойынша [29].

ЭЭ диагностикасының «алтын стандарты» болып өңештің шырышты қабатының биоптатын морфологиялық тексеру болып табылады. Биопсия үшін үлгілер өңештің проксималды және дисталды бөлімдерінен алынуы тиіс. Кем дегенде 4 биоптаттан алуға кеңес беріледі, нақты диагностика үшін әр бөлімінен екеуден көру алаңын 400 есе үлкейтіп қарау, сондай-ақ асқазан мен 12 елі ішектен де алынады (АІЖ-дарының басқа да эозонофильді ауруларының жоқтығын анықтау үшін). Қорытынды диагноз pH-метрия көрсеткіштері қалыпты немесе антисекреторлы терапияға төзімді пациенттерде көру алаңында кем дегенде 15 эозинофилі болуына негізделеді. Гистологиялық үлгілерде эозинофилді микроабсцесстермен, Т-жасушалармен, мес жасушаларымен эозинофилді интраэпителиалды инфильтрация, эпителийдің базальді қабатының гиперплазиясы, емізікті қабатының қалыңдауы анықталады. Аталған морфологиялық өзгерістер асқазан мен 12 елі ішекте байқалмайды. ГЭРА-да дистальді бөлімде эозинофилдердің жоғары көлемі анықталуы мүмкін, бірақ олардың саны көру алаңында 10-нан аспайды, микроабсцесстер болмайды, емізікше қабаты қалыңдамаған, сондай-ақ негізінен өңештің дистальді аймағы зақымдалған.

ЭЭ диагностикасының жаңа әдістері болып қан сары суында, нәжісте, өңештің шырышты қабатынан биоптаттарда ELISA әдісімен эозинофилді аурулардың потенциалды биомаркерлері анықталады, сандық ПЦР әдісі. Олар 2006 жылдардан бері Американдық ғалымдармен белсенді түрде зерттелді.

Бақылау тобындағы сау адамдармен салыстырғанда белсенді ЭЭ-ті бар науқастарда аса сезімталдылық пен спецификалылығын, сондай-ақ аурудың белсенділік деңгейімен оң корелляциясын мынадай маркерлер көрсетті: эотаксин 3, қан сары суындағы эозинофилді нейротоксин, сары су мен тін биоптаттарындағы IL13, IL5 [27]. Биомаркерлерді анықтау негізінде аурудың ағымын болжауға, терапия тиімділігін бағалауға, бақылау үшін инвазивті гастродуоденоскопия сериялarынсыз АІЖ бөлімдерінің зақымдалу процессін қадағалауға болады.

ЭЭ болғанда қабыну үрдісінің белсенділігін анықтауда жаңаша әдіс болып Колорадо мен Чикаго ғалымдары ұсынған өңештік ағымды тест болып табылады (esophageal string test, Enterotest) [30]. Аталмыш құрылғы жұқа струнасы бар (90см) «катушка» орналасқан желатинді капсуладан тұрады. Капсула еріген сайын жіп шешіледі де, катушка өңеш арқылы асқазанға, жіңішке ішекке өтеді. Бұл кезде жіп АІЖ-рының бөлінділерімен жабылып, ары қарай қуысішілік эозинофилді ақуыздар құрамын анықтау үшін жойылуы мүмкін. Өңеш пен асқазан бөлімдері тестпен қоса, берілетін pH-индикаторлық жолақтары көмегімен анықталады. Ақуыз концентрациясы эозинофилдердің абсолютті көрсеткішімен, биоптаттардағы ақуыз концентрациясымен, сондай-ақ ауру белсенділігімен сәйкес келеді. Бұл әдіс сары сулық және тіндік маркерлерді анықтау сияқты бақылау эндоскопиялары сериялarына альтернатива ретінде қарастырылады.

Емі.

ЭЭ-нің емі элиминацияланған гипоаллергенді диетаны және медикаментозды препараттарды тағайындаудан тұрады. Соңғы 10 жылда элиминационды (рационнан себепкер және облигатты аллергендерді алып тастаумен) және элементті диета (кристалды аминқышқылдары қоспасы негізіндегі диета) қолданылады. Элиминационды диета - аллерготесттер (терілік сынама, спецификалық IgE деңгейіне қан анализі) өткізгенде сенсибилизация анықталған тағамдарды алып тастау негізіндегі диета болып келеді.

Ерте жастағы балаларда басты аллерген сиыр сүтінің ақуызы болып табылады (ССА)[31], соған байланысты диетотерапияның негізгі принципі науқас баланың рационынан немесе анасының диетасынан, егер бала табиғи тамақтандыруда болса, сиыр сүті тағамдарын және оның негізінде дайындалған тағамдарды толығымен алып тастау. Егер емшектегі балада аллергия ауыр түрде көрінсе немесе поливалентті сенсибилизация болса, онда сүт тағамдарымен қоса басқа да потенциалды аллергенді тағамдарды алып тастау керек – жұмыртқа, глютен, балық, теңіз тағамдары. Аллергендерді элиминациялау фонында оң клиникалық динамика ішектің шырышты қабатының баръерлі қызметінің қалпына келуімен, оның ағзаға шамадан тыс басқа аллергендердің түсуінің алдын-алуымен негізделеді.

7 ең мүмкін болатын аллергендік тағамдарды (сүт, соя, жұмырытқа, бидай, жаңғақтар, балық, теңіз тағамдары) алып тастайтын эмпирикалық диета спецификалық антигенді анықтау мүмкін болмаған кезде қолданылады [4]. Егер осы «қауіпті жеткілікті» алып тастағаннан кейін симптомдар мен эозинофилді инфильтрация сақталса, онда элементті диетаны қолдану маңызды.

Элементті диета аминқышқылды қосындылардың көмегімен барлық потенциалді аллергендердің көзін жабады (мысалы, «Неокейт» қосындысы, Nutricia)[16]. Бұл қоспалар толығымен аналлергенді, құрамында пептидтер мүлдем жоқ, олардың ақуызды компоненті бос аминқышқылдарымен берілген. Оларды кең қолдану үшін басты шектеу болып бағасының жоғарылығы мен әдетте ыңғайсыз органолептикалық қасиеттері жатады, дегенмен соңғы уақыттарда олардың дәмдері бірқатар жақсарды. Оң клиникалық нәтижеге сүйене отырып, аптасына бір рет тамақтануына ең аз аллергенді тағамнан бастап (жемістер, көкеністер) аллергенділігі жоғары тағамға дейінгі (сүт, жұмыртқа, бидай, т.б.) диетадан алынып тасталған бір тағам қосылып отырады. Бақылау эндоскопиялық зерттеуді тамақтануға 3-5 аллергенді тағам қосылғанда жасайды. Элементті диетаның балаларда да, үлкендерде де (90%-ға дейін) клиникалық және гистологиялық жақсаруының жоғары көрсеткіштерімен ассоциацияланса да, бұрынғы тамақтануға оралғаннан кейін симптомдар қайта оралады. Элементті диетаға қарағанда элиминационды және эмпирикалық диеталардың нәтижесі төменірек болса да, бұл диеталардың сәйкесінше шамамен 70-80 және 75% жағдайға тиімді болды, және емнің комплаенттілігіне ең қолайлы болып табылады.

Монотерапия және элементті диетаны қолданудың нәтижесіздігі немесе мүмкінсіздігі кезінде емдік тамақтанудың тиімділігінің жеткіліксіздігінен медикаментозды емді қолдану қажет. ЭЭ-ті емдеудің алғашқы әдістерінің бірі болып 95% жағдайда клиникалық, сонымен қатар морфологиялық оң нәтиже көрсеткен жүйелі кортикостероидтар (метилпреднизолон) болды. Бірақ терапияны тоқтатқаннан кейін 90% науқас симптомдардың қайталануы байқалады[29]. Сондай-ақ кортикостероидтарды ұзақ қолдану жанама әсерлерге әкеледі. Сондықтан жүйелі кортикостероидтарды тағайындау ауыр жағдайлар мен аурудың рефрактерлі формаларында көрсетілген.

Жүйелі кортикостероидтардың жанама әсерлерінің жоғары қаупін ескере келе, ЭЭ-ті емдеуде топикалық кортикостероидтарды (Флутиказон пропионаты, Будесонид) қолданған дұрыс деп есептеледі, бірақ бұл көрсеткіш аталмыш топтың дәрілерінде тіркелмеген. Клиникалық зерттеулер Флутиказон пропионатын 8 апта қолданғанда клиникалық тұрғыдан да (қабылдаудың бірінші аптасының соңына қарай), морфологиялық тұрғыдан да ремиссия ЭЭ-ті бар науқастардың 50-80%-нда болатынын көрсетті [29,36]. Бұл препаратты қолданғандағы асқынуы кандидозды стоматит. Будесонид небулайзер арқылы ингаляцияға арналған суспензия болып табылады. Айта кететін жайт, топикалық кортикостероидтарды қабылдауды тоқтатқанда симптомдардың қайталануы мүмкін. Сондықтан ЭЭ-ті бар көптеген науқастар ұзақ емдеуді қажет етеді.

ЭЭ-ті емдеуде натрий кромогликаты, мес жасушаларының мембраналарының стабилизаторы – кетотифен толығымен эффективті емес. Өңеш қабынуында лейкотриен сияқты қабыну медиаторлары қатысатыны анықталғаннан бастап антилейкотриенді препараттардың тиімділігі белсенді түрде зерттеле басталды. Монтелукаст (Montelucast) – лейкотриен рецепторы экпрессиясының ингибирлеуші (cys-LT1), спецификалық эозинофилді хемоаттрактант болып табылатын D4 лейкотриенінің әсерін блокирлейді. Монтелукастың әсеріннің тиімділігін бағалау үшін ЭЭ-ті бар 8 науқасқа кішігірім зерттеу жүргізілді. Нәтижесінде клиникалық симптомдардың бірқатар жақсаруы анықталды, бірақ гистологиялық көрінісі өзгермеген [33]. Жалпы Монтелукастты науқастар жақсы көтереді және астма сияқты қосымша атопиялық аурулардың емінде оң нәтиже береді.

ЭЭ-тің патогенезінде IL5 мен IgE-нің бірқатар рөлі бар. Осыған сәйкес IL5-ге (меполизумаб, реслузимаб) және IgE (омализумаб) қарсы адамның моноклониалды антиденелері ЭЭ-ті емдеуде қолдануға болады [29, 34]. Меполизумаб (mepolizumab) препаратын

қолдану ЭЭ-ті бар науқастарда жақсы көтерілетіндігімен, сондай-ақ, клиникалық және морфологиялық тұрғыдан жақсаратындығын көрсеткен. Анти-IgE моноклоналды антиденелері – омализумаб (omalizumab) – ауыр астма мен аллергиялық риниттің емінде қолданылады, қандағы және өкпе тініндегі эозинофилдердің деңгейін төмендетеді. Бронх демікпесінен басқа аллергиялық аурулары бар науқастарда препараттың қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады және зерттелу үрдісінде [35].

Кейінгі кезде ЭЭ-те протонды помпа ингибиторларын қолдану қабыну үрдісін тежеуіне байланысты ЭЭ-нің клиникалық және гистологиялық ремиссиясына қол жеткізуге болатыны туралы деректер кездеседі [3,11,36,38,39,40]. Мысалы, омепразол цитокиндердің үдеуі әсерінен эотаксин 3 секрециясын тежейтінін дәлелдеген, сондықтан өңеш ауруларында пробиотиктарды қолдана отырып ем жүргізу маңызды бетбұрыс болып есептеледі.

Қорытынды.

Соңғы онжылдықта балалар мен ересектердегі ас қорыту жүйесінің эозинофилді аурулары белсенді зерттеліп келеді. Бұл патологияның патогенезі, диагностикасы және емі туралы мәліметтер үнемі толығуда. Қазіргі заманғы генді-инженерлі технологияларды қолдана отырып, емдеу мен диагностикасының жаңа әдістерін жасап шығаруға көмектесетін эозинофилді аурулардың ұсақ молекулярлы механизмдері туралы жаңалықтар ашылуда [26].

Аталмыш патологияның таралуы мен аурушаңдығы біздің елде белгісіз боп қалуда, және бұл әр түрлі мамандықтағы практикалаушы дәрігерлердің аз ақпараттандырылғанына байланысты болып келеді.

Науқастар дисфагияға шағым айтқан жағдайда және жалпы қан анализінде эозинофилдер мөлшері көп болса, өңеш тарылуы, ФЭГДС тексеру кезінде өңештің сілемейлі қабатында циркулярлы немесе көлденең қатпарлар анықталса идиопатиялық ЭЭ-ке тексеру жүргізу керек.

Эозинофилді эзофагит морфологиялық диагноз болып табылады. Диагнозды қою үшін биопсия жүргізу қажет (2 фрагменттен 2 рет өңештің проксималды және дисталды бөлімінен алынады). 400 есе үлкейтіп қарағанда кезде, көру аймағында 15-тен көп эозинофил табылса ЭЭ диагнозы қойылады. ЭЭ биологиялық қоспаларды қолдану және әртүрлі дәрілердің әсерінен туындауына байланысты ЭЭ емдеу кезінде қолданылатын әрбір дәрі-дәрмекке мұқият көңіл бөлген жөн. ЭЭ емдеуде пробиотиктерді қолдану келешекте зерттеу өзекті мәселелердің бірі болып келеді. ЭЭ емінде анти-IgE моноклоналды антиденелерді (омализумаб) қолданудың болашағы зор.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Leung DM, Ledford DK. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults // J. Allergy. Clin. Immunol.-2011.-128(1).- P. 3-20.
2 ЖелезоглоЕ.А., ПетросянН.Р., ШумиловП.В., ПампураА.Н. Эозинофильноепоражениепищеводаудетей // Педиатрия.-2013.-Т9, №6. - С.120-126.
3 Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российская гастроэнтерологическая ассоциация по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. - М.: 2013. – 146 с. http://www.gastro.ru/userfiles/ RecomEE.pdf.
4 Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. В кн. «Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения». 2-еизд. - М.: Литерра, 2011. – С. 267-269.
5 LucendoA.J., Molina-InfanteJ., Arias Á., vonArnimU., BredenoordA.J., BussmannC., AmilDiasJ., BoveM., González-CerveraJ., Larsson H., Miehlke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Ravelli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults // United European Gastroenterol J. - 2017. - №5(3). – P. 335-358.
6 Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia // Gastroenterology.-1978. - №74. - P. 1298-1301.
7 Winter HS, madara JL, Stafford RJ, et al. Intraepithelial eosinophils: a new diagnostic criterion for reflux esophagitis // Gastroenterology. - 1982. - №83(4). – P. 818-823.
8 Attwood SE, Smyrk TC, Demeestr TR, Jones JB. Esophageal eosinophiliawith dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome // Dig.dis.- 1993. - №38. – P. 109-116.
9 Straumann A., Spichtin H.P., Bernoulli R., Loosli J., Vögtlin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings // Schweiz Med Wochenschr. – 1994. - №124. – P. 1419-1429.
10 Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic Esophagitis // N Engl J Med. - 2015. - №373(17). – P. 1640-1648.
11 Dellon E.S. et al. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis // Am J Gastroenterol.- 2013. - №108. – P. 679-692.
12 Schoepfer A.M., Safronova E., Bussmann C. et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner //Gastroenterology. 2013.- 145(6).- 1230.e1-1236.e2.
13 Schoepfer A.M., Safronova E., Bussmann C et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increase risk of stricture formation in a ime dependent manner// Gastroenterology. - 2013. - №145(6). – P. 1230-1236.
14 Noel R, Putnam P, Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis //N.Eng. J.Med. - 2004.-№351(9).-P. 940-941.
15 Straumann A., Simon H. Eosinophilic esophagitis:escalating epidemiology? // J.Allergy.Clin.Immunol.- 2005.-№115(2).-P. 418-419.
16 Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagatis in adults//Gastrointest.Endosc.-2003.-58.-516-522.
17 Swoger JM, Weiler CR, Arora AS. Eosinophilic esophagatis: is it all allergies?//Mayo Clin.Proc.-2007.-119(3).-731-738.
18 Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8 year follow-up// J. Allergy. Clin. Immunol.- 2007.- №119 (3).- P. 731-738.
19 Sherrill J.D., Kc K., Wu D., Djukic Z., Caldwell J.M., Stucke E.M., et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis // Mucosal Immunol.- 2014.-№7(3). – P.718-726.
20 Yousefi S., Gold J.A., Andina N., Lee J.J., Kelly A.M., Kozlowski E., et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense //Natl Med.- 2008.- №14(9).-P. 949-953.
21 Harris K.J., Fang R., Wagner D., Choe H.N., Kelly C.J., Schroeder S., et al. Esophageal microbiome in eosinophilic esophagitis // PLoSOne.- 2015.- №10(5). – P. 88-97.
22 Stefka A.T., Feehley T., Tripathi P., Qiu J., McCoy K., Mazmanian S.K., et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization // Proc Natl AcadSci.- 2014.- №111(36).-P. 13145-13150.
23 Cao A.T., Yao S., Stefka A.T., Liu Z., Qin H., Liu H., et al. TLR4 regulates IFN-gamma and IL-17 production by both thymic and induced Foxp3+ Tregs during intestinal inflammation // J LeukocBiol.- 2014.- №96. – P. 895-905.
24 Benitez A.J., Hoffmann C.M., Muir A.B., Dods K.K., Spergel J.M., et al. Inflammation-associated microbiota in pediatric eosinophilic esophagitis // Microbiome.- 2015.- №3.-P. 23-31.

25 Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Пирогов С.С. Пациент 68 лет и пациент 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода// Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.-2017.-№27(4).-С. 65-74.
26 Yantis R.K. Eosinophils in the GI tract: How many is too many and what do they mean? //Modern Pathology .-2015.- №28.- P. 7-21
27 Noffsinger A.E. Update on esophagitis: controversial and underdiagnosed causes // Arch Pathol Lab Med. - 2009. - №133(7). – P. 1087-1095.
28 Bhardwaj N., Ghaffari G. Biomarkers for eosinophilic esophagitis: a review // Am. Allergy Asthma Immunol. - 2012. - №109. - P.155-159.
29 Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C., et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis // Clin.Gastroenterol.hepatol. - 2006. - №4. – P. 1328-1336.
30 Stuart Carr, wade Watson. Eosinophilic esophagitis // Allergy Asthma ClinImmunol. - 2011. - №7, Suppl 1. – P. 2-8.
31 Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic esophagitis // Gut.- 2013. - №62.-P. 1395-1405.
32 Боровик Т.Э., Ревякина В.А., Макарова С.Г. Диетотерапия при пищевой аллергии у детей раннего возраста // Рос.аллерголю журнал. - 2004.- №4.-С. 11-20.
33 Teitelbaum J., Fox V., Twarong F., at al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate //Gastroenterology.-2002.-№122.- P. 1216-1225.
34 Attwood SE. Lewis C., Bronder C, et al. Eosinophilic esophagitis: a navel treatment withmontelukast // Gut. - 2003.- №52.- P. 181-185.
35 Garret J., Jameson S., Thomson B., et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes // J. Allergy. Clin. Immunol. - 2004.-№113.-P. 115-119.
36 Fox V., Nurko S, Furuto G. Eosinophilic esophagitis: it is not Just kids stuff // Endoscopy. - 2002. - vol.56.- P. 260-270.
37 ИвашкинВ.Т., БаранскаяЕ.К., КайбышеваВ.О., ИвановаЕ.В., ФедоровЕ.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения //Рос журн гастроэнтгепатол колопроктол.-2012.- №22(1).- С.71-81.
38 Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // J Allergy ClinImmunol.- 2011.- №128(1). – P. 20-26.
39 Eluri S., Dellon E.S. PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis: More similarities than differences // Curr Opin Gastroenterol. - 2015. - №31(4). – P. 309-315.
40 Kia L., Hirano I. Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies //Nat Rev Gastroenterol Hepatol. - 2015. - №12(7). – P. 379-386.

А.М. Месова
Государственный медицинский университет г. Семей,
кафедра скорой медицинской помощи

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ПРОБЛЕМЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Резюме: Обзор посвящен одной из актуальных вопросов детской гастроэнтерологии эозинофильному эзофагиту. Согласно современным международным данным, эозинофильный эзофагит при несвоевременном лечении в 17,2-70,8% приводит к развитию стриктуры пищевода. Поздняя диагностика связана с прогрессирующим хроническим рецидивирующим течением, в результате неадекватное лечение пациентов с эозинофильным эзофагитом может привести к развитию различных осложнений для здоровья детей и инвалидности. Учитывая вышеизложенное необходимо улучшить диагностику и лечение эозинофильного эзофагита.
Ключевые слова: дети, аллергия, эозинофильный эзофагит

A.M. Messova
Semey State Medical University,
emergency department

MODERN APPROACH TO THE PROBLEM OF EOSINOPHILE EZOPHAGITI IN CHILDREN (LITERATURE REVIEW)

Resume: The review is devoted to one of the topical issues of pediatric gastroenterology for eosinophilic esophagitis. According to current international data, eosinophilic esophagitis in untimely treatment in 17.2-70.8% leads to the development of esophageal stricture. Late diagnosis is associated with a progressive chronic recurrent course, as a result of inadequate treatment of patients with eosinophilic esophagitis can lead to the development of various complications for children's health and disability. Consequently, it is necessary to improve the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis.
Keywords: children, allergy, eosinophilic esophagitis