

УДК 616.329-002:615.874.2-053.8"312"

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ВЗРОСЛЫХ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИЕТОТЕРАПИИ

Козлова, И. В., Пахомова А.Л.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN ADULTS: CURRENT APPROACHES TO DIET THERAPY

Kozlova I.V., Pakhomova A.L.

Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Saratov

**Пахомова
Анна Леонидовна**
Pakhomova Anna L.
E-mail:
panna1974@yandex.ru

Козлова И. В., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, зав. кафедрой, докт. мед. наук, профессор.

Пахомова А.Л., ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, кафедра терапии педиатрического и стоматологического факультетов, доцент, канд. мед. наук.

Kozlova I. V. — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky,, Professor, Doctor of Medical sciences; Department Therapy chair of Pediatric and Stomatological

Pakhomova A. L. — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, docent, Candidate of Medical sciences.

Резюме

В обзоре рассмотрены основные стратегии диетотерапии эозинофильного эзофагита у взрослых пациентов: элементные, направленные элиминационные и эмпирические элиминационные диеты. Приведены данные о влиянии различных методов диетотерапии на выраженность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и симптомы ЭЭ.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, диетотерапия, элементные диеты, элиминационные диеты.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015; 114 (2):60–63

Summary

The review describes the basic strategy of eosinophilic esophagitis diet therapy in adult patients: elemental diet, allergy testing-directed food elimination diet and empirical elimination diet. The review includes information about the effects of different methods of diet therapy on the severity of eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa and symptoms of eosinophilic esophagitis.

Keywords: eosinophilic esophagitis, diet, elemental diet, elimination diet.

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 114 (2):60–63

В настоящее время эозинофильный эзофагит (ЭЭ) рассматривается как хроническое иммуно/антиген опосредованное воспалительное заболевание пищевода, для которого типичны симптомы дисфункции пищевода, эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (≥ 15 эозинофилов в поле зрения) и отсутствие эффекта от 8-недельного курса ингибиторов протонной помпы (ИПП) [1,2].

Эпидемиологических данных об ЭЭ на сегодняшний день недостаточно, что обусловлено относительной редкостью и короткой историей изучения патологии: ЭЭ впервые был описан в 1978 году и получил клиническое признание лишь в 1994 году [3,4]. По отдельным данным распространенность ЭЭ составляет 43-57 на 100000 населения [5,6], причем имеется тенденция к росту заболеваемости, что вероятно, обусловлено не только истинным ростом, но улучшением диагностики ЭЭ и повышением информированности врачей о данной патологии.

Типичные клинические симптомы ЭЭ у взрослых включают дисфагию и эпизоды заклинивания пищевода, возможны изжога и загрудинная боль. Сходство симптоматики затрудняет дифференциальную диагностику ЭЭ и ГЭРБ, а также эозинофилии пищевода, разрешающейся при терапии ингибиторами протонной помпы [7]. Отличительными признаками ЭЭ становятся отсутствие клинической и гистологической

реакции на терапию ИПП и /или нормальные показатели внутрипищеводной pH-метрии [1,8]

Современные терапевтические возможности при эозинофильном эзофагите включают различные варианты диетотерапии, медикаментозное лечение (прежде всего назначение глюкокортикостероидов) и дилатацию пищевода. Необходимо подчеркнуть, что оптимальная стратегия стартовой терапии ЭЭ у взрослых в настоящее время остается предметом дискуссии, что связано как с отсутствием информации о долгосрочной эффективности различных методов лечения и их влиянии на естественное течение заболевания, так и отсутствием диагностических биомаркеров, которые позволяли бы быстро и точно судить об эффективности терапии. Неясен вопрос о терапевтической тактике в отношении бессимптомных пациентов с ЭЭ [9].

В последние годы внимание исследователей, причем не только в педиатрической практике, все больше привлекают методы диетотерапии ЭЭ. Мы рассмотрим современные данные об эффективности различных стратегий диетического лечения пациентов с ЭЭ.

На данный момент для пациентов с ЭЭ разработаны три основных типа диет: элементные диеты, направленные элиминационные диеты, основанные на результатах аллергических тестов и эмпирические элиминационные диеты

Элементные диеты

Элементные диеты включают аминокислотные смеси, вводимые перорально или через назогастральный зонд. Эффективность элементных диет у детей сопоставима с эффективностью стероидов и в целом составляет около 90% в плане снижения эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, но лишена их побочных эффектов. В последнее время появляются сообщения об аналогичной эффективности диетотерапии у взрослых. Проблемой остается высокая стоимость диеты и сложность, а порой и невозможность ее соблюдения не только взрослыми, но даже детьми старшего возраста.

В исследовании, опубликованном Peterson K. A. с соавторами [10], в результате 4-недельной элементной диеты отмечен гистологический ответ у 94,4% взрослых пациентов, при этом полный или почти полный ответ (≤ 10 эозинофилов в поле

зрения) достигнут у 72% обследованных. Отмечено уменьшение количества интраэпителиальных тучных клеток и толщины базального слоя, значительно уменьшились такие эндоскопические проявления ЭЭ, как продольные борозды и экссудаты. Диета не оказала влияния на симптомы пищеводной дисфункции и выраженность стриктур пищевода. После реинтродукции пищевых антигенов у всех испытуемых отмечен гистологически подтвержденный рецидив ЭЭ в течение 3-7 суток. Исследователи столкнулись с трудностью проведения диеты — из 29 пациентов 11 отказались от соблюдения диеты в первые 14 дней. Таким образом, высокая стоимость (около 980 \$ на 4 недели) и сложность элементной диеты, отсутствие влияния на пищеводные симптомы и быстрый гистологический рецидив после окончания терапии в значительной мере ограничивают ее клиническое применение.

Элиминационные диеты, основанные на результатах аллергических тестов

Подходы к направленной элиминационной диетотерапии ЭЭ у детей впервые были разработаны в 2002 году Sרגel с соавторами, который определял потенциальные пищевые триггеры ЭЭ с помощью комбинации кожных аллергических тестов, эффективность такой диетотерапии составила 77% [11]. К сожалению, этот показатель не был воспроизведен в последующих исследованиях, что может быть обусловлено как недостаточной эффективностью самого метода, так и различием методик проведения и учета результатов кожных тестов

[12,13]. Таким образом, элиминационные диеты, основанные на результатах кожных аппликационных и скарификационных аллергических тестов, не всегда дают удовлетворительные результаты. В настоящее время для выявления пищевых антигенов при ЭЭ у взрослых целесообразно повторное выявление эозинофилии в биоптатах слизистой оболочки пищевода при реинтродукции потенциального пищевого триггера после доказанного достижения гистологической ремиссии на фоне предшествующей элиминационной диеты [2].

Эмпирические элиминационные диеты

Молоко, соя, яйца, пшеница, арахис, орехи, рыба и моллюски вызывают до 90% от всех пищевых аллергических реакций. В связи с этим большой

интерес представляют эмпирические элиминационные диеты, в частности диета с исключением 6 продуктов (6-food elimination diet, SFED), которая

исключает наиболее частые пищевые аллергены (молоко, яйца, пшеница, соя, орехи, морепродукты). Другим вариантом становится диета с исключением 4 продуктов (4-food elimination diet, FFED), исключающая молоко, пшеницу, яйца и бобовые либо орехи.

В исследовании, проведенном Lucendo A. J. с коллегами [14] участвовали 67 взрослых пациентов с ЭЭ, которым назначалась диета с исключением 6 продуктов на 6 недель, при этом у 73,1% пациентов отмечено значительное снижение эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода (<15 эозинофилов в поле зрения). Через 6 недель на фоне достигнутой гистологической ремиссии исключенные продукты последовательно вводились по одному с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем. Один пищевой триггер был идентифицирован у 35,71% больных, 2 — у 30,95%, три и более триггеров — у 33,3%. Наиболее распространенным пищевым триггером было коровье молоко (61,9%), затем пшеница (28,6%) и яйца (26,2%). До начала диеты проводились определение пищевых IgE и кожные аллергические пробы, результаты которых не совпадали с результатами пищевой реинтродукции. После завершения основного этапа исследования пациенты исключали из рациона выявленные индивидуальные пищевые триггеры, на фоне чего отмечалась гистопатологическая и клиническая ремиссия ЭЭ до 3 лет.

В другом исследовании оценивалась влияние 6-недельного курса диеты с исключением 6 продуктов на симптоматику и гистологическую картину ЭЭ у 50 взрослых пациентов [15]. Отмечено значимое снижение количества эозинофилов в поле зрения до и после диетотерапии соответственно в проксимальной части пищевода с 34 до 8, в дистальной части пищевода с 44 до 13 ($p < 0,0001$). После 6 недель диетотерапии у 64% пациентов определялось ≤ 5 эозинофилов в поле зрения, у 70% ≤ 10 эозинофилов в поле зрения. Выраженность симптомов уменьшилась у 94%. После повторного введения продуктов, показатели эозинофилии пищевода вернулись к первоначальному уровню ($p < 0,0001$). Самыми частыми пищевыми триггерами были пшеница (60%) и молоко (50% случаев). Необходимо отметить, что кожные пробы предсказали только 13% продуктов-триггеров ЭЭ.

В исследовании Molina-Infante J. с соавторами на фоне диеты с исключением 4 продуктов клинико-гистологическая ремиссия была достигнута у 54% взрослых пациентов ЭЭ [16]. Больным, не отвечавшим на лечение, назначалась диета с исключением 6 продуктов, которая оказалась эффективной почти у трети из них. Стратегия сочетания этих двух диет в сумме показала эффективность у 72% больных.

Таким образом, ряд исследований последних лет свидетельствует о гистологической и клинической эффективности эмпирических элиминационных диет (в частности диет с исключением 4 или 6 продуктов) у взрослых больных ЭЭ. Можно рекомендовать эти диеты для индукции ремиссии заболевания, особенно у пациентов, которые имеют противопоказания или отказываются от терапии кортикостероидами. В качестве поддерживающей диетотерапии возможно использование индивидуальных пищевых режимов с исключением пищевых триггеров, выявленных гистологически.

В ряде исследований сравнивались различные диетические стратегии при ЭЭ. Сравнение элиминационной диеты, основанной на результатах определения специфических IgE к пищевым аллергенам и диеты с исключением 6 продуктов с участием 43 взрослых больных ЭЭ, проведено Rodríguez-Sánchez J. с соавторами [17]. Отмечено, что элиминация пищевых триггеров, основанная на определении IgE, была более эффективной в плане уменьшения эозинофильной инфильтрации пищевода (в качестве ответа рассматривался показатель менее 15 эозинофилов в поле зрения), однако различия были статистически не значимыми. Исследователи пришли к заключению, что определение IgE позволяет эффективно идентифицировать коровье молоко как пищевой триггер ЭЭ.

Особый интерес представляет метаанализ, проведенный Arias A. с соавторами [18], посвященный эффективности различных режимов диетотерапии в индукции ремиссии ЭЭ у детей и взрослых. В метаанализ вошли 33 исследования с участием 1317 пациентов (1128 детей и 189 взрослых), которые получили различные диетические методы как монотерапию ЭЭ. В качестве критерия эффективности оценивалось снижение инфильтрации пищевода эозинофилами менее 15 в поле зрения. В целом элементные диеты (13 исследований, 411 детей и 18 взрослых) были эффективны 90,8% случаев. Диета с исключением 6 продуктов (7 исследований, 75 детей и 122 взрослых) дала результат в 72,1% случаев, причем авторы отметили высокую гомогенность результатов, которые не зависели от возрастной группы (эффективность 72,8% у детей и 71,3% у взрослых). Диета с исключением продуктов по результатам кожных аллергических тестов (14 исследований, 594 ребенка и 32 взрослых) была эффективна в 45,5% случаев. Исследования дополнительных диетических стратегий (аглютеновая диета, диета с исключением коровьего молока) включали наблюдения за единичными пациентами и не позволили сделать обоснованных выводов об их эффективности. В целом не было отмечено значимых различий в эффективности диетических мероприятий у детей и взрослых (67,2% и 63,3% соответственно).

Таким образом, диетотерапия становится эффективным методом достижения гистологической, а по некоторым данным, и клинико-эндоскопической ремиссии ЭЭ у взрослых и может использоваться в качестве первой или второй линии лечения. Наиболее перспективной представляется диета с исключением 6 продуктов в качестве индукции ремиссии с последующим переходом на элиминационную диету с исключением индивидуально выявленных триггеров ЭЭ по результатам реинтродукции пищевых аллергенов. Однако необходимо учитывать, что в формировании клинической и гистологической картины ЭЭ принимают участие не только пищевые, но и аэроаллергены [19], что может обуславливать неэффективность данного метода лечения в ряде случаев. Для оценки влияния разных диетических стратегий на течение и симптоматику ЭЭ, процессы ремоделирования пищевода и качество жизни пациентов, а также определения оптимальной тактики с использованием диеты и /или медикаментозной терапии для разных клинических ситуаций требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Ивашкин В. Т., Баранская Е. К., Кайбышева В. О., Трухманов А. С., Шентулин А. А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. МЗ РФ. РГА. М., 2013.
2. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Jul; 128 (1):3-20.e6; quiz 21-2.
3. Landres R. T., Kuster G. G., Strum W. B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*, 1978, Jun, 74 (6), pp. 1298-1301.
4. Attwood S. E., Smyrk T. C., Demeester T. R., Jones J. B. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, Jan; 38 (1), pp. 109-16.
5. Hruz P., Straumann A., Bussmann C. et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011, Dec, 128 (6), pp. 1349-1350.e5.
6. Dellon E. S., Jensen E. T., Martin C. F. et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2014, Apr, 12 (4), pp. 589-96.e1.
7. Furuta G. T., Liacouras C. A., Collins M. H. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. *Gastroenterology*, 2007, Oct, 133 (4), pp. 1342-63.
8. Dellon E. S., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: Evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol.*, 2013, May, 108 (5). pp. 679-92.
9. Straumann A. Eosinophilic esophagitis: a bulk of mysteries. *Dig. Dis.*, 2013, 31 (1), pp.6-9.
10. Peterson K. A., Byrne K. R., Vinson L. A. et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, May, 108 (5), pp.759-66.
11. Spergel J. M., Beausoleil J. L., Mascarenhas M., Liacouras C. A. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, 109, pp.363-368.
12. Molina-Infante J., Martin-Noguerol E., Alvarado-Arenas M. et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, 130, pp.1200-1202.
13. Simon D., Straumann A., Wenk A. et al. Eosinophilic esophagitis in adults — no clinical relevance of wheat and rye sensitizations. *Allergy*, 2006, 61, pp.1480-1483.
14. Lucendo A. J., Arias A., González-Cervera J. et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Mar, 131 (3), pp.797-804.
15. Gonsalves N., Yang G. Y., Doerfler B. et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*, 2012, Jun, 142 (7), pp.1451-9.e1.
16. Molina-Infante J., Arias A., Barrio J. et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Nov, 134 (5), pp. 1093-1099.e1.
17. Rodríguez-Sánchez J., Gómez Torrijos E., López Viedma B. et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy*, 2014, Jul, 69 (7), pp.936-42.
18. Arias A., González-Cervera J., Tenias J. M., Lucendo A. J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: asystematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 2014, Jun, 146 (7), pp.1639-48.
19. Almansa C., Krishna M., Buchner A. M. et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, Apr, 104 (4), pp.828-33.