

Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка

Р.Ф. Хакимова¹, А.А. Камалова^{1,2}, Ю.М. Ахматова², Д.Э. Тарасова², Н.С. Поляков²,
А.Р. Хабибуллина², А.Г. Кузнецова²

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

²ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия

Recurrent eosinophilic esophagitis in an adolescent patient

R.F. Khakimova¹, A.A. Kamalova^{1,2}, Yu.M. Akhmatova², D.E. Tarasova², N.S. Poliakov²,
A.R. Khabibullina², A.G. Kuznetsova²

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia

Несмотря на наличие российских актуальных клинических рекомендаций по ведению эозинофильного эзофагита, это заболевание представляет сложную диагностическую и терапевтическую проблему. В статье представлено клиническое наблюдение за подростком с рецидивирующим эозинофильным эзофагитом. Подчеркивается важность уточнения комплаенса пациента, при этом особое внимание уделено соблюдению режима применяемой терапии и адекватности дозы назначенного лекарственного препарата. Несмотря на комплексную терапию, получаемую пациентом с эозинофильным эзофагитом, включающую элиминационную диету, ингибиторы протонной помпы и топические глюкокортикостероиды, сохраняются рецидивы заболевания, подтверждаемые эндоскопически и морфологически. Отсутствие регламентированной продолжительности терапии топическими стероидами, необходимость эндоскопического и морфологического контроля эффективности лечения также затрудняют ведение пациентов этой группы.

Ключевые слова: дети, эозинофильный эзофагит, рецидив, лечение.

Для цитирования: Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Ахматова Ю.М., Тарасова Д.Э., Поляков Н.С., Хабибуллина А.Р., Кузнецова А.Г. Рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита у подростка. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68(5): 126–130. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-126-130

Despite the availability of current Russian clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis, this disease is a difficult diagnostic and therapeutic problem. The article presents a clinical observation of a teenager with recurrent eosinophilic esophagitis. The importance of clarifying the patient's compliance with an emphasis on adherence to the regimen and the adequacy of the dose of the therapy used is emphasized. Despite the ongoing complex therapy administered to the patient with eosinophilic esophagitis, including an elimination diet, proton pump inhibitors and topical steroids, the patient has relapses of the disease, confirmed endoscopically and morphologically. The absence of a regulated duration of therapy with topical steroids, the need for endoscopic and morphological monitoring of the effectiveness of treatment also complicates the management of this group of patients.

Key words: children, eosinophilic esophagitis, relapse, treatment.

For citation: Khakimova R.F., Kamalova A.A., Akhmatova Yu.M., Tarasova D.E., Polyakov N.S., Khabibullina A.R., Kuznetsova A.G. Recurrent course of eosinophilic esophagitis in the adolescent patient. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68(5): 126–130 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-5-126-130

В настоящее время эозинофильный эзофагит рассматривается как хроническое, медленно-прогрессирующее иммуопосредованное заболевание пищевода, которое характеризуется выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза и клинически проявляется нарушением глотания (дисфа-

гия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1]. В течение последних двух десятилетий отмечается рост количества исследований, посвященных изучению распространенности, этиологических факторов, патогенетических механизмов, клинических особенностей заболевания, алгоритмов диагностики и терапии. Однако, несмо-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Хакимова Резеда Фидайловна — д.м.н., проф. кафедры клинической иммунологии с аллергологией Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0754-9605 e-mail: khakimova@yandex.ru

Камалова Аэлига Асхатовна — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0002-2957-680X

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Ахматова Юлия Марсовна — врач-педиатр диагностического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0009-9733-0539

Тарасова Диляра Эдуардовна — врач-гастроэнтеролог, зав. отделением консультативно-диагностического центра №2 Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0004-0534-2824

Поляков Николай Сергеевич — врач-эндоскопист, зав. отделением внутрископической эндоскопии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000-0001-7949-9091

Хабибуллина Альфия Рустамовна — врач-эндоскопист отделения внутрископической эндоскопии Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0004-1896-9669

Кузнецова Анастасия Германовна — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0009-0009-7250-7955

420011 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

тря на выход актуальных клинических рекомендаций, вопросы диагностики, лечения, диспансерного наблюдения детей с эозинофильным эзофагитом представляют собой сложную проблему педиатрии [1–5]. Выделение отдельной формы эозинофилии пищевода, отвечающей на терапию ингибиторами протонной помпы, сочетание эозинофильного эзофагита с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, грыжей пищеводного отверстия диафрагмы требуют выбора не только верного алгоритма диагностики и дифференциальной диагностики, но и индивидуального подхода к лечению пациентов данной группы с обоснованием наиболее рационального варианта терапии: антисекреторной, элиминационной диеты, применения топических стероидов или их сочетания [6, 7]. Наряду с этим, в настоящее время, нет одобренной специализированной формы топических глюкокортикостероидов для лечения эозинофильного эзофагита, вопрос продолжительности курса терапии и кратности эндоскопического мониторинга остается дискуссионным. Кроме того, известно, что важным условием эффективности назначенной терапии при любом заболевании является приверженность пациента лечению. В подтверждение значимости приверженности (комплаентности) пациента с эозинофильным эзофагитом в достижении ремиссии приводим клинический случай.

Клинический случай. Девочка, 16 лет, госпитализирована в диагностическое отделение Детской республиканской клинической больницы с жалобами на кашель во время еды, периодическое поперхивание при глотании.

Анамнез жизни. Девочка от 1-й беременности, 1-х родов на сроке 39–40 нед. Масса тела при рождении 4300 г. На искусственном вскармливании до 1 мес, далее с 1 мес до 1 года 2 мес на грудном вскармливании. Прикормы введены с 6 мес, без реакций. Девочка развивалась по возрасту. Вакцинирована по индивидуальному календарю, реакций не отмечалось. Перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции, ветряная оспа; до 6 лет наблюдались эпизоды обструктивного синдрома на фоне респираторной вирусной инфекции. Наследственность: у отца — гастрит, у матери — дерматит, у бабушки по материнской линии — сахарный диабет. Аллергологический анамнез: атопический дерматит в младенческом возрасте. Ребенок наблюдается у аллерголога с диагнозом: аллергический ринит, интермиттирующее течение, средней степени тяжести. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация пыльцевая, пищевая. При аллергологическом обследовании выявлены аллергенспецифические IgE-антитела к яичному белку (3,31 МЕ/мл), к пыльцевым аллергенам (смеси пыльцы деревьев — 1,55 МЕ/мл, луговых трав — 0,14 МЕ/мл, сорных трав — 0,87 МЕ/мл). В период обострения получает лечение с применением антигистаминных и антилей-

котриновых препаратов, назальных глюкокортикостероидов, с положительным эффектом. Аллергенспецифическую иммунотерапию не получала.

Из анамнеза заболевания известно, что впервые 2 года назад, в возрасте 14 лет (начало 2021 г., у девочки появился кашель во время приема пищи, в связи с чем в ноябре 2021 г. обратилась к гастроэнтерологу по месту жительства. При эзофагогастродуоденоскопии обнаружены признаки дистального эзофагита (кандидозный?), недостаточность кардиального жома и привратника, фиксированная аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы I степени, умеренно-выраженный дуоденит и поверхностный рефлюкс-гастрит. На основании клинических данных и результатов эндоскопического исследования выставлен диагноз: кандидозный эзофагит. хронический поверхностный гастродуоденит и назначена комплексная терапия, включавшая противогрибковый препарат (флюконазол 150 мг/сут курсом 12 дней), нормокинетик (тримебутин 20 мг 3 раза в день в течение 4 нед), ингибитор протонной помпы (эзомепразол 20 мг 2 раза в день в течение 2 нед), препарат урсодезоксихолевой кислоты 250 мг/сут в течение 8 нед, курсы пробиотиков длительностью 6 нед. Так как после окончания противогрибковой терапии эффект не отмечался, был проведен повторный курс с применением препарата дифлюкан по 150 мг/сут курсом 12 дней.

Через месяц после курса лечения в январе 2022 г. при эзофагогастродуоденоскопии впервые предположен эозинофильный эзофагит. Наряду с этим, сохранялись гипотония кардии, признаки скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, поверхностного гастродуоденита, дуоденогастрального рефлюкса. По данным морфологического исследования слизистой пищевода, согласно системе балльной оценки биоптатов при эозинофильном эзофагите, выявлена эозинофильная инфильтрация: в нижней трети пищевода количество эозинофилов до 10 в поле зрения (0 баллов), в верхней трети — 30–60 в поле зрения (3 балла), гиперплазия базального слоя (3 балла), эозинофильные абсцессы (2 балла; см. рисунок) [8]. Установлен клинический диагноз: эозинофильный эзофагит. Хронический неатрофический гастродуоденит, неполная ремиссия. Рекомендованы диета с исключением коровьего молока, пшеницы, яиц, сои, орехов, рыбы и морепродуктов; кислотосупрессивная терапия рабепразолом 20 мг 2 раза в день на 8–12 нед; топические глюкокортикостероиды — флутиказона пропионат 440 мкг 2 раза в день или будесонид 1 мг 2 раза в день курсом 12 нед с последующим повторным контрольным осмотром и проведением эзофагогастродуоденоскопии в динамике через 3 мес. На фоне лечения отмечалась клиническая ремиссия: состояние ребенка улучшилось, жалобы купировались, но контрольное эндоскопическое исследование не проводилось.

Согласно анамнестическим данным через 1 мес после окончания терапии симптомы заболевания возобновились, но с более выраженными проявлениями. Так, наряду с учащением кашля во время еды появились периодические поперхивания при глотании. Ухудшение состояния послужило основанием для плановой госпитализации в возрасте 15,5 года с целью обследования и лечения.

Жалобы при поступлении в сентябре 2022 г. на затруднение глотания при приеме твердой пищи, кашель во время приема пищи и в течение 20 мин после приема пищи, чувство зуда за грудиной. В общем анализе крови отмечалась эозинофилия (17,9%). По данным эзофагогастродуоденоскопии слизистая оболочка пищевода на всем протяжении отечная, утолщена, матовая, сосудистый рисунок не просматривается, при инсуффляции газа наблюдались продольные и циркулярные борозды, налет беловато-желтый творожистый тотально, снимаемый аппаратом при санации, при биопсии фрагменты небольшие, вероятно, с развитием фиброза в подслизистом слое; в желудке — мутная светлая жидкость с примесью желчи (во время исследования массивный рефлюкс желчи); слизистая оболочка желудка отечная, умеренно диффузно гиперемирована; в луковице двенадцатиперстной кишки и постбульбарно — умеренная гиперемия, отек, в просвете мутная желчь. Заключение: эндоскопические признаки эозинофильного эзофагита. Кандидоз пищевода (?). Гипотония кардии. Поверхностный гастродуоденит, умеренный дуоденогастральный рефлюкс, выраженный. По данным морфологического исследования в фрагментах слизистой оболочки пищевода отмечалась обильная лимфоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов, количество эозинофилов 20–40 в поле зрения и больше, имелись участки с явлениями склероза, глиоза, серозного воспаления, небольшого отека. При цитологическом исследовании выявлены лейкоцитарный инфильтрат, смешанная бактериальная флора, в пределах материала элементы *Candida* не обнаружены. Исключены заболевания, которые могут сопровождаться эозинофилией пищевода (болезнь Крона, целиакия, паразитарные и грибковые инфекции).

Таким образом, учитывая клинические симптомы (пищеводная дисфагия, зуд за грудиной, внепищеводные проявления — кашель во время и после приема пищи), результаты эндоскопического и морфологического исследований в динамике, положительный эффект противовоспалительной терапии с применением топических глюкокортикостероидов и рецидив на фоне их отмены, диагноз эозинофильного эзофагита следует признать обоснованным. Согласно актуальным клиническим рекомендациям назначено следующее лечение: будесонид 1 мг 2 раза в день (с добавлением сукралозы) курсом на 3 мес; соблюдение элиминационной диеты (исключить молоч-

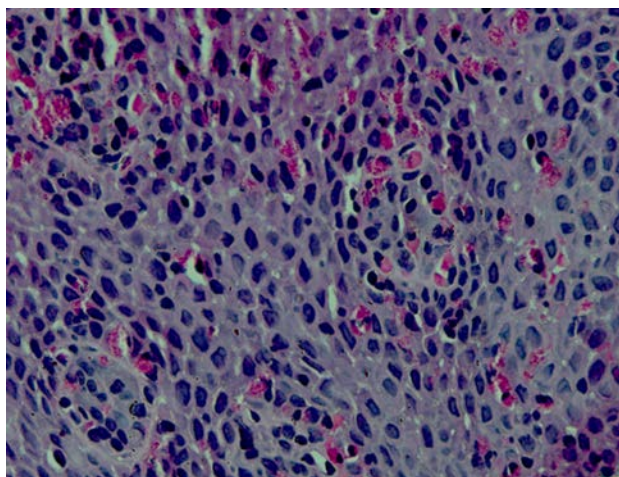


Рисунок. Морфологическая картина биоптата пациентки из верхней трети пищевода: эозинофильная инфильтрация 30–60 в поле зрения (январь 2022 г.). Окраска гематоксилином и эозином.

Figure. Morphological study of a biopsy sample of patient from the upper third of the esophagus: eosinophilic infiltration 30–60 in the field of view (January 2023). Stained with hematoxylin and eosin.

ные продукты, пшеницу, рыбу, морепродукты, сою, орехи); контроль через 3 мес.

При плановой госпитализации в декабре 2022 г. ребенок жалоб не предъявлял. В анализе крови сохранялась эозинофилия до 10%. Несмотря на клиническую ремиссию, эндоскопически слизистая оболочка пищевода отечная, в средней и нижней трети пищевода сосудистый рисунок смазан, в нижней трети отмечался творожистый налет (взяты на цитологическое исследование); Z-линия не смещена, гипотония кардии, имелись признаки поверхностного гастрита и дуоденита. По данным морфологического исследования признаки эозинофильного эзофагита в исследованном материале. При более тщательном опросе пациентки с целью выяснения причины отсутствия эндоскопической и морфологической ремиссии обнаружено, что девочка с начала терапии принимает будесонид 0,5 мг 2 раза в день (вместо назначенной дозы 1 мг 2 раза в день). С учетом приема будесонида в меньшей дозе решено продлить курс терапии еще на 3 мес с последующей контрольной эзофагогастродуоденоскопией на фоне адекватного лечения.

Амбулаторно на фоне лечения состояние с положительной динамикой: девочка во время приема пищи не кашляет, дискомфорта нет, чувство зуда за грудиной и дискомфорта при глотании не отмечает.

Последняя госпитализация в марте 2023 г. в возрасте 16 лет была плановой. При объективном осмотре особенностей не отмечено. В клиническом анализе крови эозинофилия (11,50%; абс. $0,52 \cdot 10^9/\text{л}$). По данным контрольной эзофагогастродуоденоскопии слизистая оболочка пищевода отечная, сосудистый рисунок слегка смазан, в нижней трети слизистая оболочка утолщена за счет отека; в желудке мутная желчь,

слизистая оболочка желудка отечная, незначительно диффузно гиперемирована; луковица двенадцатиперстной кишки и постбульбарно незначительно гиперемированы. Таким образом, имелись признаки катарального эзофагита, эритематозной гастродуоденопатии, незначительного, дуоденогастрального рефлюкса. При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода эозинофильный эзофагит достоверно не исключался, определялись умеренный отек и очаговая десквамация, накопление эозинофилов в нижней трети — 7–8 в поле зрения; в средней трети — 22–25 и в верхней трети — 12–15. Принимая во внимание нарушение пациенткой режима дозирования препарата ранее, мы вновь предприняли попытку выяснить возможные причины отсутствия эффекта от назначенного лечения. При подробном расспросе пациентки установлено, что девочка самостоятельно несколько раз в течение 3 мес отменяла препарат длительностью до недели. Однако, со слов пациентки, после повторения симптомов вновь возвращалась к назначенному лечению в указанной дозировке.

На основании перечисленного выставлен диагноз: эозинофильный эзофагит, обострение. Пищевая аллергия. Аллергический ринит, интермиттирующее течение. Аллергический конъюнктивит. Сенсибилизация к пыльце деревьев. Рекомендованы элиминационная диета; будесонид 1 мг 2 раза в сутки внутрь в течение 3 мес. В сезон обострения: антигистаминные препараты второго поколения до конца мая; интраназально — топические глюкокортикостероиды (будесонид назальный спрей) до конца сезона цветения. При выраженном поражении слизистой оболочки глаз — олопатолина гидрохлорид глазные капли. Наблюдение аллерголога, гастроэнтеролога в динамике, госпитализация через 3–4 мес с целью обследования и решения вопроса о терапии.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности, возникшие при диагностике и лечении эозинофильного эзофагита у ребенка с дебютом заболевания в подростковом возрасте. С одной стороны, характер жалоб и симптомы не были специфичными для эозинофильного эзофагита. С другой

стороны, эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита может быть расценена как кандидозное поражение, что, по-видимому, имелось в данном случае при первой эзофагогастродуоденоскопии и послужило обоснованием для назначения противогрибковой терапии [8].

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям ключевым критерием установления диагноза эозинофильного эзофагита служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (число эозинофилов более 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения) [1]. Морфологические исследования слизистой оболочки пищевода у нашей пациентки подтвердили наличие эозинофильного воспаления при верификации диагноза и рецидиве заболевания.

В последующем после установления диагноза эозинофильного эзофагита и назначения противовоспалительной терапии с применением топических глюкокортикостероидов были обнаружены проблемы, связанные с низким уровнем приверженности пациентки терапии. Участие пациента и родителей в лечении, строгое соблюдение назначений врача — важная составляющая успеха терапии любого заболевания [9]. Однако данные по изучению приверженности к лечению у детей с эозинофильным эзофагитом и их родителей (опекунов) в доступной научной литературе нами не выявлены. По нашему мнению, особенности подросткового возраста, непонимание сущности заболевания и необходимости длительной терапии, «стероидофобия» служат главными причинами отсутствия приверженности терапии наблюдаемого нами ребенка.

Выводы

Описанный клинический случай диагностики эозинофильного эзофагита у ребенка подросткового возраста подтверждает необходимость усиления осведомленности в плане данной патологии среди врачей различных специальностей. Динамическое наблюдение пациентки показало, что в отсутствие эффекта от лечения необходимо, наряду с пересмотром диагноза, исключить низкую приверженность пациента терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Эозинофильный эзофагит. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2022 года; 64 с. [Eosinophilic esophagitis. Clinical guidelines. 2022 (in Russ)] https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2022/Клин_рекомендации_Эоз%20_11_12_2022.pdf / Ссылка активна на 03.08.2023.
2. Хакимова Р.Ф., Камалова А.А., Поляков Н.С., Хомяков А.Е., Низамова Р.А., Зайнетдинова М.Ш., Чеминава Л.Д. Эозинофильный эзофагит у детей: опыт диагностики и клинического наблюдения в условиях многопрофильной больницы. Российский аллергологический журнал 2023; 20(1): 97–103. [Hakimova R.F., Kamalova A.A., Poljakov N.S., Homjakov A.E., Nizamova R.A., Zajnetdinova M.Sh., Cheminaeva L.D. Eosinophilic esophagitis in children: experience in diagnosis, clinical observation in a multidisciplinary hospital. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal 2023; 20(1): 97–103. (in Russ.)] DOI: 10.36691/RJA2085
3. Yousef E., Korotkaya Y., Simpson A.B. Eosinophilic esophagitis in children: Updates and practical aspects of management for allergists in a non-tertiary care private practice setup. Allergy Asthma Proc 2022; 43(1): 5–11. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210084

4. Cavalli E., Brusaferrero A., Pieri E.S., Cozzali R., Farinelli E., De' Angelis G.L., Esposito S. Eosinophilic esophagitis in children: doubts and future perspectives. *J Transl Med* 2019; 17(1): 262. DOI: 10.1186/s12967-019-2014-0
5. Barni S., Arasi S., Mastrorilli C., Pecoraro L., Giovannini M., Moriet F. et al. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr* 2021; 47: 230. DOI: 10.1186/S13052-021-01178-2
6. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T., Spergel J.M., Zevit N. et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155(4): 1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
7. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Суржик А.В., Еreshko О.А. Эозинофильный эзофагит у детей. *Вопросы современной педиатрии* 2016; 15(3): 239–249. [Budkina T.N., Sadikov I.S., Makarova S.G., Lohmatov M.M., Surzhik A.V., Ereshko O.A. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii* 2016; 15(3): 239–249. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1560
8. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J* 2017; 5(3): 335–358. DOI: 10.1177/2050640616689525
9. Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С., Масюта Д.И. Родительская комплаентность и влияющие на нее факторы при лечении детей с синдромом раздраженного кишечника. *Педиатр* 2018; 9(2): 67–70. [Naletov A.V., Vjunichenko Yu.S., Masjuta D.I. Parental compliance and influences factors in treatment of children with irritable bowel. *Pediatr* 2018; 9(2): 67–70. (in Russ.)] DOI: 10.17816/PED9267-70

Поступила: 27.07.23

Received on: 2023.07.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.