

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.001>
УДК 616.3-002-008.853.5-06:616-056.43-053.2



Микульчик Н.В.✉, Саванович И.И., Сикорский А.В., Писарик Д.М.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Аллергические аспекты эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта у детей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Микульчик Н.В. – сбор, анализ, обобщение и систематизация данных, анализ и систематизация данных литературы; Саванович И.И. – план написания статьи, цель статьи, организация сбора и анализа данных; Сикорский А.В. – анализ и систематизация данных литературы, редактирование статьи; Писарик Д.М. – обобщение и систематизация данных.

Подана: 30.11.2022

Принята: 09.01.2023

Контакты: natalliamikulchyk@tut.by

Резюме

В последние годы опубликованы результаты систематических обзоров крупных рандомизированных контролируемых исследований, пересмотрены ключевые позиции этиологии и патогенеза воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В структуре воспалительных заболеваний ЖКТ у детей выделяют особую группу хронической патологии органов пищеварения – эозинофильные заболевания ЖКТ и гастроэнтерологические проявления пищевой аллергии. Пищевая аллергия и атопические заболевания характеризуются патологической иммунной реактивностью обычно у генетически предрасположенных лиц. Клиническая картина пищевой аллергии служит проявлением иммуновоспалительного процесса, вызванного взаимодействием пищевых антигенов со структурами лимфоидных тканей, ассоциированных со слизистыми оболочками того или иного органа-мишени. Морфологической основой клинической картины является иммунное воспаление с преимущественно эозинофильной инфильтрацией тканей. К эозинофильным поражениям ЖКТ относятся эозинофильные эзофагит, гастроэнтерит, энтерит, колит, проктит и ряд других состояний. Каждая из клинических форм поражения ЖКТ при пищевой аллергии и других аллергических заболеваниях имеет свои особенности, касающиеся преимущественного механизма развития, возраста манифестации заболевания, характера его течения и тактики ведения пациента.

В статье представлен обзор научных данных по проблеме эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта, обобщаются современные данные о механизмах развития гастродуоденальной патологии у пациентов с аллергией, основных клинико-морфологических признаках эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний у детей.

Ключевые слова: дети, эозинофильное воспаление, эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта, атопические заболевания, пищевая аллергия

Mikulchik N.✉, Savanovich I., Sikorsky A., Pisarik D.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Allergic Aspects of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Children

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Mikulchik N. – collection, analysis, generalization and systematization of data, analysis and systematization of literature sources; Savanovich I. – creating a plan for writing the article, purpose of the article, organization of data collection and analysis; Sikorsky A. – analysis and systematization of literature data, article editing; Pisarik D. – generalization and systematization of data.

Submitted: 30.11.2022

Accepted: 09.01.2023

Contacts: natalliamikulchik@tut.by

Abstract

The results of systematic reviews of large randomized controlled trials that have been published in recent years distinguished eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract and gastroenterological manifestations of food allergies as a special group of chronic pathology of the digestive system in children. Food allergies and atopic diseases are characterized by abnormal immune reactivity, usually in genetically predisposed individuals. The clinical picture of food allergy is a manifestation of an immunoinflammatory process caused by the interaction of food antigens with the structures of lymphoid tissues associated with the mucous membranes of a particular target organ. The morphological basis of the clinical picture is immune inflammation with predominantly eosinophilic tissue infiltration. Eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract include eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, enteritis, colitis, proctitis, and a number of other conditions. Each of the clinical forms of gastrointestinal disorders in allergic diseases has its own characteristics regarding the predominant mechanism of development, the age of manifestation of the disease, the nature of its course and patient management strategy. The article presents an overview of scientific data on the problem of eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract, summarizes current data on the mechanisms of development of gastroduodenal pathology in patients with allergies, the main clinical and morphological signs of eosinophilic gastrointestinal diseases in children.

Keywords: children, eosinophilic inflammation, eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract, atopic diseases, food allergy

В структуре воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей можно выделить особую группу хронической патологии органов пищеварения – эозинофильные заболевания ЖКТ. Эозинофильные поражения ЖКТ – редкие хронические иммунопатологические заболевания, протекающие с преимущественно эозинофильным воспалением различных отделов ЖКТ. Проблема эозинофильных поражений желудочно-кишечного тракта, которая частично пересекается с проблемой пищевой аллергии, освещается в меньшей степени и ограничивается

в основном эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ). Однако спектр эозинофильных заболеваний ЖКТ гораздо шире, они могут иметь различные «маски», что затрудняет своевременную диагностику и лечение [1, 7, 13, 14, 16].

Первичное эозинофильное гастроинтестинальное расстройство (ЭГИР), впервые описанное Kaijser в 1937 г., представляет собой спектр редких желудочно-кишечных нарушений, характеризующихся эозинофильным воспалением, при исключении известных причин эозинофилии (паразитарные инвазии, реакция на лекарственный препарат или злокачественное новообразование). ЭГИР может поражать любой сегмент или несколько сегментов ЖКТ от пищевода до кишечника, что приводит к различным клиническим проявлениям, включая эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит (ЭоГ), эозинофильный гастроэнтерит (ЭоГЭ) и эозинофильный колит (ЭоК). ЭоК был описан в 1936 г., впервые это понятие появилось в литературе в 1959 г. Впоследствии термин «эозинофильный колит» использовался для описания проявлений паразитарной инвазии толстой кишки и непереносимости молока у новорожденных (milkintolerant neonates). Чаще ЭоК встречается в раннем детском возрасте (1–3 года) и у молодых людей (20–25 лет) без определенных гендерных различий. Диагноз первичного ЭоК остается сложным, поскольку отсутствует как четкое определение самого заболевания, так и консенсус относительно его патогистологических критериев. Вторичное эозинофильное воспаление может произойти при многих желудочно-кишечных расстройствах, таких как IgE-опосредованная пищевая аллергия, целиакия и воспалительные заболевания кишечника; истинная заболеваемость и распространенность первичного ЭоК остаются в значительной степени неизвестными [1, 16, 19, 20].

ЭоЭ впервые был описан в 1978 г. Landres R.T. и вошел в клиническую практику как одна из причин дисфагии сначала у детей, а затем и среди взрослого населения. В 1982 г. Winter H.S. было показано, что эозинофилия является диагностическим критерием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Однако к 1995 г. появилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что изолированная эозинофильная инфильтрация пищевода может быть проявлением отдельного заболевания. Специальные исследования ЭоЭ начали проводиться с 1989 г. С этого времени выявляемость данной патологии в США и Западной Европе значительно увеличилась. В 1993 г. Attwood S.E. с соавторами сообщили о первом детальном исследовании 12 пациентов с ЭоЭ, который не был вызван гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, но имел аллергическое происхождение. Установлена связь ЭоЭ с пищевой аллергией и такими аллергическими состояниями, как атопическая бронхиальная астма и аллергический дерматит [1, 16–18].

Учеными высказываются предположения о том, что ЭоЭ – одно из проявлений общей атопической реакции организма (наряду с атопическим дерматитом, астмой, пищевой аллергией и другими заболеваниями). В формировании ЭоЭ имеет место патогенетическое влияние трех групп факторов:

- воздействие ингаляционных и пищевых аллергенов;
- генетическая предрасположенность;
- активация Т-хелперов 2-го типа (Th2).

Триггерными факторами развития ЭоЭ являются аллергены внешней среды (пищевые и ингаляционные), которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, инициируют развитие иммуновоспалительного процесса. До 86% взрослых и 93% детей,

пациентов с ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения, около половины пациентов отмечают наличие таких заболеваний в анамнезе, что свидетельствует об atopическом характере ЭоЭ. О роли в патогенезе заболевания аллергенов внешней среды свидетельствует в первую очередь частая ассоциация ЭоЭ с atopическими заболеваниями: по данным разных авторов, 14–70% пациентов с ЭоЭ страдают бронхиальной астмой, 81% – пищевой аллергией, 40–75% – аллергическим ринитом, 4–60% – atopическим дерматитом, у 6% в анамнезе отмечаются эпизоды анафилаксии. Роль пищевых аллергенов в развитии заболевания подтверждается высокой эффективностью элиминационных диет у пациентов с ЭоЭ. В ходе нескольких исследований было выявлено сезонное течение заболевания с обострением симптомов и изменением количества эозинофилов в слизистой пищевода в осенний период, что свидетельствует о роли ингаляционных аллергенов в патогенезе болезни. Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления подчеркивает появление в слизистой пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки эозинофилов. В норме в многослойном плоском эпителии пищевода имеются мастоциты (тучные клетки, аналоги базофилов в крови), лимфоциты и дендритные клетки. В ЖКТ эозинофилы находятся в собственной пластинке слизистой оболочки лишь в отделах, покрытых цилиндрическим эпителием [1, 7, 9, 14, 17].

Эозинофилы (Эо) – полиморфноядерные гранулоциты, отличительной особенностью которых является наличие оксифильных гранул, содержащих специфические белки. Процессы пролиферации и дифференцировки Эо (эозинофилопоэз) осуществляются исключительно в костном мозге. Под влиянием хемокинов, в частности эотаксина-1, Эо покидают кровеносное русло и мигрируют в ткани. Эо являются преимущественно тканевыми клетками. На каждый циркулирующий в крови эозинофил приходится около 300 клеток (зрелых и незрелых) в костном мозге и от 100 до 300 эозинофильных лейкоцитов в тканях. Эо ЖКТ являются преобладающей популяцией тканевых лейкоцитов эозинофильного ряда, где они пребывают в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (*lamina propria*) всех сегментов, кроме пищевода, выступая прежде всего в качестве противопаразитарного защитного механизма. Эозинофильная плотность в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается не только при паразитарных инвазиях и редком первичном ЭоК, но и при пищевой аллергии, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), а также в ответ на различные стимулы, включая травму, инфекцию и аллергены. Эотаксины-1, -2 и -3 играют важную роль в регулировании уровня эозинофилов в кишечнике. Интерлейкин-5 (IL-5) является ключевым медиатором, обеспечивающим финальные стадии созревания эозинофильных лейкоцитов и поступление последних в периферическую кровь, а затем и во внутренние органы. Его гиперпродукция, по крайней мере в моделях трансгенных мышей, приводит к выраженной эозинофилии, в то время как делеция гена IL-5 заметно снижает эозинофильную инфильтрацию некоторых органов, включая ЖКТ, после приема аллергена. Эозинофил является одной из наиболее агрессивных эффекторных клеток воспаления, обладающих высоким цитотоксическим потенциалом. Эо содержат цитотоксины, высвобождение (путем дегрануляции) и активация которых обеспечивают защиту организма-хозяина

против глистных инвазий, а также вызывают повреждение тканей при воспалительных и аллергических заболеваниях. Их гранулы содержат специфические катионные белки: главный щелочной (основной) белок (MBP), эозинофильный катионный белок (ECP), эозинофильный нейротоксин (EDN) и эозинофильную пероксидазу (EPO). Эти белки обладают цитотоксическим эффектом на эпителий пищеварительного тракта, а также вызывают дегрануляцию тучных клеток с высвобождением цитокинов (интерлейкины IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, трансформирующий фактор роста TGF- β), хемокинов (эотоксины) и нейромедиаторов (субстанция P, вазоактивный интестинальный полипептид). Агрессивность эозинофилов может осуществляться и с включением других механизмов. Благодаря наличию ферментного комплекса – НАДФ-оксидазы, а также активации компонентов фосфатидилинозитолового цикла в эозинофилах происходит выработка высокотоксичного супероксид-аниона. У эозинофилов также обнаружена IgE-антителозависимая цитотоксичность. Эозинофилы являются микрофагами, которые мигрируют в очаг воспаления, где осуществляют эффективное поглощение относительно небольших растворимых антигенов (гранулы тучных клеток, иммунные комплексы), осуществляя их полное расщепление путем генерации высокотоксичных супероксидных и нитроксидных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления. Эозинофилы также являются источником металлопротеиназ межклеточного матрикса, которые играют важную роль в реакциях воспаления. Они секретируют свыше 30 различных цитокинов, включая медиаторы с провоспалительной (IL-2, IL-12, интерферон- γ , фактор некроза опухоли альфа – ФНО- α), противовоспалительной (IL-4, IL-5, IL-13) и иммуносупрессорной (IL-10, TGF- β) активностью, участвующие в реализации и регуляции Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа. Медиаторы, выделяемые эозинофилами, как правило, производятся в относительно небольших количествах, однако при заболеваниях, сопровождающихся эозинофилией, эозинофилы являются основным источником цитокинов. Различие цитокинсекреторных свойств Т-лимфоцитов, являющихся главным источником цитокинов и эозинофилов, заключается в том, что эозинофильные лейкоциты способны депонировать их в виде преформированных медиаторов. Это позволяет немедленно высвобождать необходимые количества медиатора при активации клетки, тогда как для синтеза цитокинов требуется больший промежуток времени. Эозинофилы осуществляют антиген-распознающие функции с помощью многочисленных рецепторов, связывающих небелковые бактериальные и паразитарные антигены. Они способны также выполнять антигенпредставляющую функцию, осуществляя презентацию антигенных детерминант различной природы иммунокомпетентным клеткам [2, 7, 14–16, 18].

Таким образом, современные представления указывают на способность эозинофильных клеток не только участвовать в патогенезе аллергических заболеваний и паразитарных инвазий, но и играть существенную роль в механизмах регуляции иммунного ответа и воспаления.

В результате действия эозинофильных медиаторов воспаления развивается фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, увеличивается высота ее сосочков, развивается гиперплазия базального слоя эпителия. По некоторым данным, в результате дегрануляции эозинофилов возникают периодически повторяющиеся спазмы и контрактуры гладкой мускулатуры пищевода, начиная с его проксимального отдела и заканчивая дистальным, что вызывает ухудшение микроциркуляции, нарушение структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода

и прогрессирование субэпителиального фиброза. Это приводит к формированию стриктур пищевода. Явления склерозирования необратимо прогрессируют, усугубляя клиническое течение и ухудшая качество жизни пациентов. Согласно наблюдениям, стриктуры, связанные с ЭоЭ, более склонны к рецидиву, чем связанные с пептическими язвами при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [2, 19, 20].

Пищевые и ингаляционные антигены являются пусковым фактором заболевания, но в основе патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Часто заболевание носит семейный характер: около 8% детей имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ. Известно несколько генетических аномалий, предрасполагающих к развитию эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. Доказаны мутация в гене TSLP (расположен в хромосоме 5q22), кодирующем синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди пациентов с ЭоЭ. Данная мутация приводит к гиперэкспрессии гена TSLP в слизистой оболочке пищевода. TSLP является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует иммунокомпетентные клетки, в частности дендритные клетки и мастоциты, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Гиперэкспрессия TSLP характерна не только для ЭоЭ, но и для бронхиальной астмы и атопического дерматита [2, 7, 14, 16, 19].

Примерно треть пациентов с эозинофильными заболеваниями ЖКТ имеют ту или иную сопутствующую атопическую патологию (пищевую аллергию, бронхиальную астму, аллергический ринит, дерматит, отягощенную наследственность по атопии) или отмечали аллергические реакции на лекарства. Пищевая аллергия чаще отмечается в раннем детстве, преимущественно в первые 2 года жизни. У детей раннего возраста ее частота составляет 6–8%. С возрастом заболеваемость снижается, в общей популяции пищевая аллергия отмечается у 2,5% населения. По данным разных авторов, у детей раннего возраста пищевую аллергию чаще вызывают молоко (2,5%), яйцо (1,3%), арахис (0,8%), лесной орех (0,2%), рыба (0,1%) и морепродукты (0,1%). У детей первого года жизни, страдающих пищевой аллергией, наиболее часто выявляется гиперчувствительность к белкам коровьего молока (БКМ) (85%), куриного яйца (62%), глютену (53%), белкам банана (51%), риса (50%). Реже встречается сенситизация к белкам гречихи (27%), картофеля (26%), сои (26%), еще реже – к белкам кукурузы (12%), различных видов мяса (0–3%). Динамика прогрессирования пищевой аллергии зависит от своевременности диагностики, верификации и элиминации причинно-значимых пищевых аллергенов. В большинстве случаев пищевая аллергия с возрастом разрешается. В основном это касается основных пищевых аллергенов (яйцо, молоко, пшеница, соя), аллергия к которым почти полностью угасает к 5-летнему возрасту. Проспективные исследования показали, что 85% детей первых 2 лет жизни с аллергией к белкам коровьего молока приобретают к ним толерантность к 3-летнему возрасту, а у 80% детей с аллергией к яйцу толерантность формируется к 5 годам [6, 9, 17]. Пищевая аллергия характеризуется патологической иммунной реактивностью у генетически предрасположенных лиц. ЖКТ не только выполняет пищеварительную функцию, но и является главным иммунным органом, который на протяжении всей жизни человека взаимодействует приблизительно с 1 тонной

белков, каждый из которых обладает разнообразными биологическими функциями. Иммунная система ЖКТ выполняет двойную селективную функцию: осуществляет отбор основных питательных веществ, необходимых для роста и развития организма, и предотвращает развитие патологических иммунных реакций к белкам пищи, которые и проявляются пищевой аллергией. В большинстве случаев иммунная реакция к белкам пищи не развивается благодаря уникальной способности иммунной системы ЖКТ формировать пищевую толерантность. Более 98% потребленных белков при условии сохранности слизистого барьера ЖКТ и адекватности полостного пищеварения подвергаются деградации и последующему всасыванию. Лишь незначительная часть (не менее 2%) всасывается в неизмененном виде или как крупные пептиды. После приема пищи чужеродные неизмененные белки или пептиды проникают через слизистый барьер и взаимодействуют с Т- и В-лимфоцитами непосредственно либо через посредников – антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые в ЖКТ представлены макрофагами, дендритными клетками или специализированными микроворсинчатыми эпителиальными клетками (М-клетки). Клеточный состав этого взаимодействия и определяет дальнейший сценарий развития иммунной реакции – развернутый иммунный ответ или иммунологическую толерантность. Оба пути вовлекают целый набор иммунных механизмов, при котором распознавание антигена Т-клеткой требует комплексного взаимодействия 3 молекул: Т-клеточного рецептора (TCR), пептида-антигена и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) I и II класса. Процесс распознавания антигена Т-клетками возможен только в том случае, если белок презентруется в комплексе с молекулами МНС на мембране клетки. Иммунный ответ в организме осуществляется с вовлечением двух основных путей презентации антигена: экзогенного пути, при котором экзогенный антиген подвергается процессингу путем эндоцитоза и презентруется Т-клеткам на мембране АПК в комплексе с молекулами МНС II класса, и эндогенного пути, при котором эндогенные антигены подвергаются процессингу в цитозоле и презентуются в мембране клетки-мишени в комплексе с молекулами МНС I класса. Рецепторный аппарат Т-клеток (TCR) играет центральную роль в определении антигенной специфичности ответа и вызывает активацию клетки-мишени в комплексе с молекулами МНС и пептидом или активацию АПК через ее комплекс антиген – МНС II класса. Для развития полного иммунного ответа для Т-клеток необходимо 2 отдельных сигнала для активации и последующей пролиферации эффекторных клеток: начальный сигнал (сигнал 1), который вызывается взаимодействием комплекса TCR/CD3, и костимулирующий сигнал (сигнал 2), который вызывается взаимодействием молекул CD28 на поверхности Т-клеток и В7 на АПК. Большинство белков пищи, всасывающихся в тощей кишке, презентуются Т- и В-лимфоцитам в комплексе с молекулами МНС II класса без участия дендритных клеток. При этом сценарии развития реакции отсутствует костимулирующий сигнал, и это приводит к подавлению активности Т-клеток. Таким образом, не развивается полный иммунный ответ на белок пищи, а формируется иммунологическая толерантность, вызванная супрессорными CD8-лимфоцитами. Однако если белок в малоизмененном виде достигает терминальных отделов подвздошной кишки, подвергается процессингу М-клетками и презентруется дендритными клетками в комплексе с молекулой II класса МНС, то Т-клетки получают оба стимулирующих сигнала, что приводит к развитию полного иммунного ответа с активацией всей иммунной системы, проявляющейся развитием клинической картины пищевой

аллергии [9, 10, 12, 14]. При этом Т- и В-лимфоциты активируются в Пейеровых бляшках и попадают через лимфоидные фолликулы и лимфатическую систему в общий кровоток. Далее активированные Т- и В-лимфоциты мигрируют в органы-мишени, к которым относят ЖКТ, кожу, дыхательную систему, центральную нервную систему (ЦНС). Точный механизм этой миграции неизвестен. Предполагается, что он связан с определенным тропизмом клеток к тканям того или иного органа. Этот тропизм генетически уникален для каждого человека, страдающего аллергией, и обусловлен определенным набором селективных молекул адгезии, которые и направляют Т- и В-лимфоциты в определенные органы. В органах-мишенях Т- и В-лимфоциты после встречи с аллергеном активируются и вызывают развитие иммунной реакции с высвобождением биологически активных веществ: антител, вазоактивных пептидов, интерлейкинов, интерферонов и других цитокинов, которые обуславливают пост-агрессивную реакцию в пораженном органе, что проявляется определенной клинической картиной. При развитии Т-клеточной активности происходит целая цепь иммунных событий с участием 2 субпопуляций Т-клеток: Th1-клеток, регулирующих преимущественно клеточно-опосредованный иммунный ответ, и Th2-клеток, регулирующих в основном продукцию антител. Дифференцировка наивных Th0-клеток может идти по любому из 2 возможных путей в зависимости от ряда факторов: генетической предрасположенности, возраста пациента, вовлеченных органов-мишеней, природы антигена, воздействия цитокинов, а также продукции трансформирующего фактора роста (ТФР) Th3-клетками. При воздействии ингаляционных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2-го типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция последнего эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсибилизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Помимо этого, интерлейкины Т-лимфоцитов 2-го типа, особенно IL-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге и выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода [4, 10, 11, 16, 20].

Таким образом, пищевые и ингаляционные антигены являются пусковым фактором развития эозинофильного воспаления, тогда как в основе его патогенеза лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа.

Большинство таких пациентов составляют взрослые, подростки и дети старшего возраста, тем не менее эозинофильные заболевания ЖКТ встречаются в любом возрасте, в том числе у детей раннего возраста. Примерно у 30–40% пациентов в сыворотке крови обнаруживают невысокие концентрации специфических иммуноглобулинов (Ig) E. В связи с этим эозинофильные заболевания ЖКТ классифицируют как аллергические заболевания со смешанным механизмом, IgE- и не-IgE-опосредованным.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может служить дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктоматом слизистую

оболочку пищевода. Наличие кислого рефлюкса усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами. Поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода.

Клинически для эозинофильных заболеваний ЖКТ характерно отсроченное развитие симптомов и отсутствие типичных для реактивного механизма проявлений со стороны кожи и респираторной системы. Традиционно механизм эозинофильных заболеваний ЖКТ связывают с доминированием Th2-иммунного ответа. Однако в последнее время появились новые гипотезы, в частности, о связи с IgG4 [4, 7, 13, 19].

Как известно, для пищевой аллергии характерно любое сочетание симптомов со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей. Среди полиморфизма клинических проявлений пищевой аллергии примерно в 80% случаев встречается поражение кожи, тогда как эозинофильные гастроинтестинальные заболевания – намного реже. Кроме того, дополнительно имеет место сама гиподиагностика ЭоЭ и аллергического (эозинофильного) гастроэнтерита. Если в 90-е годы ЭоЭ рассматривали как редкое заболевание, то в настоящее время данную нозологию широко признают во всем мире у детей и взрослых. Неоценимую роль в этом вопросе сыграла разработка четких клинико-диагностических критериев и основных подходов к лечению ЭоЭ. В 2011 г. международная группа экспертов предложила следующее концептуальное определение заболевания: «Эозинофильный эзофагит – хроническое иммуноопосредованное заболевание, гистологически характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода и клинически проявляющееся эзофагеальной дисфункцией (дисфагией)». Тем самым становится ясно, что самая главная причина гиподиагностики эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний – отсутствие комплексного подхода, поскольку для подтверждения клинического диагноза требуется участие патоморфолога и исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода и желудка после эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). В современной классификации пищевой аллергии отдельно выделена группа эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний, в частности эозинофильный гастроэнтероколит и эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) [1, 4, 8, 11]. Патогенез таких типов пищевой аллергии связывают со смешанными – IgE- и не-IgE-опосредованными – механизмами развития и инфильтрацией эозинофилами слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника.

Еще одну диагностическую сложность для практикующих врачей представляет своевременная правильная дифференциальная диагностика гастроинтестинальной пищевой аллергии с другой патологией ЖКТ. На эту проблему указывает наличие неоднозначных симптомов и отсутствие типичной клинической картины: тошнота, рвота, абдоминальная боль, диарея, примесь крови с калом.

ЭоЭ предоставляет клиницистам новые объяснения таких непонятных ранее гастроинтестинальных симптомов, как дисфагия, изжога, боль в груди, рвота и боль в животе у детей и взрослых. Типичные гастроинтестинальные симптомы верхнего отдела ЖКТ появляются в основном в детстве или же после 30–40 лет. Доказана тесная

связь между ЭоЭ и атопическими заболеваниями (бронхиальная астма, аллергический ринит и атопический дерматит) [3, 4, 7, 10, 15]. Большинство пациентов с ЭоЭ имели в детстве пищевую аллергию и нередко – положительные результаты кожных или серологических проб на пищевые продукты, хотя такая взаимосвязь у взрослых проявляется слабее.

Для новорожденных и детей первых 3 лет жизни (чаще – мужского пола и страдающих различными атопическими заболеваниями) характерно разнообразие неспецифических жалоб: частый отказ от еды, срыгивание, рвота, боль в животе [4, 6, 14].

Дети более старшего возраста указывают на «чувство инородного тела в горле», зуд, першение в горле; они держат пищу во рту 15 минут до глотания, жуют пищу медленно, им нужно много воды, чтобы проглотить пищу. Нередко такие дети отказываются от пищи (выплывают еду; самостоятельно ограничивают прием пищи или очень разборчивы в еде; у них могут возникнуть страх удушья, проблемы с засыпанием). У таких детей отмечаются также симптомы ГЭРБ с различной частотой: изжога и рефлюкс (5–82%), рвота (5–68%), боль в животе (8–100%) [4, 17].

У подростков и взрослых ЭоЭ представлен типичными ГЭРБ-подобными симптомами (рвота, тошнота, боль в животе, изжога и срыгивания). Частота дисфагии при приеме пищи твердой консистенции (29–100%) и чувство сдавления пищей (25–100%), боль в груди, как правило, усиливаются с возрастом. Такие пациенты довольно часто отмечают изменения в своих привычках жевать (появляется потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка) [4, 6, 12, 17]. Боль за грудиной может возникнуть спонтанно или после употребления алкоголя, кислотосодержащих продуктов, а также сухой, грубой пищи и «быстрой» еды. Некоторые пациенты с ЭоЭ жалуются на атипичные симптомы ГЭРБ (приступы бронхиальной астмы, охриплость голоса, кашель, риносинусит, нарушение сна (10–25%)).

Эпизоды вклинения пищи в пищевод (когда содержимое пищевого комка, несмотря на предпринимаемые пациентом дополнительные усилия, остается в пищеводе), стриктуры пищевода, «узкий пищевод» являются основными осложнениями ЭоЭ.

Осмотр врача и стандартные лабораторные анализы, как правило, не выявляют каких-либо выраженных нарушений, за исключением легкой эозинофилии периферической крови и повышения уровня общего IgE (у 50% и 70% пациентов с ЭоЭ соответственно).

Независимо от возраста, каждому пациенту с ГЭРБ-подобными симптомами, плохо поддающимися фармакотерапии или хирургическим методам лечения, следует исключить ЭоЭ. Рефрактерная к традиционной терапии изжога у детей и взрослых – еще одна причина недиагностированного ЭоЭ. У подростков и взрослых преобладающими симптомами ЭоЭ являются дисфагия и чувство затруднения глотания.

Дисфагия – тревожный симптом, когда он сопровождается рефлюкс, обязательно требует во всех случаях проведения ЭГДС. Пациенты описывают дисфагию как ощущение затруднения глотания твердой и/или жидкой пищи, «торчащей в груди». Типичные клинические симптомы ЭоЭ – дисфагия, изжога и боль в груди – очень схожи со многими другими заболеваниями (прежде всего ГЭРБ).

По рекомендации экспертов для подтверждения диагноза ЭоЭ таким пациентам следует назначить повторную морфологическую оценку биоптатов пищевода после 2-недельного курса лечения ингибиторами протонной помпы. Верхняя эндоскопия

является первым диагностическим шагом при обследовании всех пациентов с дисфагией. Однако патогномоничных эндоскопических признаков и специфичных только для ЭоЭ изменений слизистой оболочки пищевода не существует. Да и в определение самого заболевания типичные признаки или какие-либо особенности эндоскопической картины не включены. При подозрении на ЭоЭ эксперты советуют всегда проводить биопсию, даже если слизистая оболочка нормальная или же у пациента обнаруживают другие потенциальные причины дисфагии (стеноз и т. п.) [6, 8].

Данные анамнеза и указание на дисфагию являются четким показанием для отбора проб биопсии даже в случае нормальной эндоскопии пищевода. Основной гистологический диагностический критерий ЭоЭ – интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$). Как правило, эозинофилы практически отсутствуют в ткани верхнего отдела ЖКТ. Значительно выраженную интраэпителиальную инфильтрацию эозинофилами выявляют примерно у 1/3 пациентов при визуально не измененной слизистой оболочке пищевода. У 32% обследованных детей эндоскопически определяли нормальный пищевод, несмотря на выраженную тканевую инфильтрацию эозинофилами (среднее количество эозинофилов в проксимальной и дистальной части пищевода составляло $23,3 \pm 10,5$ и $38,7 \pm 13,3$ соответственно) [13, 15, 19, 20].

В то же время такой классический гистологический признак ЭоЭ, как эозинофилия пищевода, также не является патогномоничным только для данной нозологии.

Согласно рекомендациям количество эозинофилов > 15 в поле зрения рассматривается как минимальный порог для диагностики ЭоЭ у детей и взрослых. У небольшой группы пациентов может быть обнаружено < 15 эозинофилов в поле зрения, однако другие признаки (микроабсцессы, эозинофилы, расположенные в поверхностных слоях пищевода, внеклеточные эозинофильные гранулы, гиперплазия базальных клеток, расширенное межклеточное пространство, фиброз и т. п.) указывают на эозинофильное воспаление [1, 8, 13, 19].

При обнаружении эозинофилии в ткани пищевода необходимо исключать другие возможные причины.

Эозинофильный гастрит определяют таким гистологическим критерием, как повышение уровня эозинофилов в желудке. Эозинофильная инфильтрация редко ограничивается одним органом (только желудком или только тонким кишечником) – чаще всего одновременно поражаются желудок и тонкий кишечник (эозинофильный гастроэнтерит). Клиническая картина зависит от того, какой слой пищеварительной трубки инфильтрован эозинофилами. Если в патологический процесс вовлечена только слизистая оболочка, доминируют такие симптомы, как боль в животе, тошнота, рвота и диарея. Если эозинофилы сосредоточены в мышечном слое, на первый план выходят симптомы непроходимости (тошнота, рвота, вздутие живота). В том случае, если эозинофилы сконцентрированы в подслизистом слое, заболевание проявляется асцитом, а в асцитической жидкости обнаруживают большое количество эозинофилов. Исследование биопсийной ткани информативно только при поражении слизистой оболочки. Макроскопически обнаруживают эритему, эрозии, нодулярность или полипоидные разрастания в антральном отделе желудка и/или тонком кишечнике. При гистологическом исследовании в воспалительном инфильтрате доминируют эозинофилы, количество которых превышает 20 клеток в поле зрения ($\times 400$). Поскольку патологические изменения носят фокальный характер,

необходимо брать не менее 5 биоптатов из каждого отдела пищеварительной трубки, включая как измененные, так и внешне нормальные участки ткани [3, 16].

Эозинофильный гастроэнтерит сопровождается нарушением всасывания и потерей белков, а также железодефицитной анемией из-за кишечных кровотечений. Проникновение эозинофилов в подслизистые и мышечные слои может вызвать такое осложнение, как эозинофильный асцит. В 25–50% случаев болезни встречается пищевая аллергия. Эозинофильный гастроэнтерит – редкое воспалительное заболевание. Кроме анемии, клинические проявления включают диспепсию и диарею. В биоптате желудка обнаруживают инфильтрацию ткани эозинофилами [3, 4, 10, 16].

Ключевым в диагностике пищевой аллергии является изучение подробного анамнеза заболевания, особенно диетического и аллергологического. Основные пункты в анамнезе, на которых стоит внимательно остановиться, следующие:

- подозрительный пищевой агент;
- подвергался продукт термической обработке или был сырым;
- промежуток между употреблением предположительного аллергена и проявлением реакции;
- количество продукта, вызывающее появление реакции;
- частота и повторяемость реакции;
- динамика клинических симптомов и локализация процесса.

Важно также уточнить семейный анамнез, который часто бывает осложнен по atopическим заболеваниям. Большое значение придается подробному аллергологическому обследованию с изучением всех возможных иммунологических механизмов (кожный тест, радиоаллергосорбционный тест, кожная аллергическая проба, определение специфических IgG, IgA, IgE, реакция бласттрансформации лимфоцитов, реакция торможения миграции лимфоцитов и т. д.). При поражении ЖКТ особое место занимают лабораторные методы, оценивающие повреждение слизистой оболочки кишечника путем оценки кишечной проницаемости (тест с ксилозой, маннитолом, рамнозой), а также определения экскреции с калом биологически активных веществ, указывающих на активность процесса (эозинофильного катионного протеина, фактора некроза опухоли и иммуноглобулинов). Основным морфологическим критерием диагностики эозинофильных заболеваний ЖКТ является уровень тканевой эозинофилии. Морфологический диагноз правомочен, если в биоптате эозинофильные лейкоциты составляют не менее 25–50% клеточного инфильтрата или 20–25 эозинофилов в поле зрения.

Основным в терапии пациентов с эозинофильными заболеваниями ЖКТ, как и с пищевой аллергией, является лечебное питание, ведущие принципы которого следующие:

- определение и элиминация причинно-значимых аллергенов с обязательной их адекватной заменой;
- индивидуальный подход к составлению элиминационного рациона.

Поскольку у детей раннего возраста главный аллерген – 1 БКМ, основным принципом диетотерапии является полное исключение коровьего молока и продуктов на его основе из рациона ребенка или диеты матери, если ребенок находится на естественном вскармливании. Если у ребенка на грудном вскармливании отмечаются тяжелые проявления аллергии или имеет место поливалентная сенсibilизация, из рациона матери помимо молочных продуктов следует исключить

и другие потенциально аллергенные продукты – яйцо, глютен, рыбу, морепродукты. Положительная клиническая динамика на фоне элиминации аллергенов может быть обусловлена восстановлением барьерной функции слизистой оболочки кишки, что предотвращает чрезмерное поступление в организм других случайных антигенов (потенциальных аллергенов). Так как молоко является важным источником основных питательных веществ для детей раннего возраста, безмолочная диета не может обеспечить нутритивные потребности активно растущего организма, особенно в первые месяцы жизни, когда молоко является основой ежедневного рациона. По мере взросления ребенка его диета расширяется, доля молока уменьшается. В этот период особенно важно избегать продуктов, содержащих в своем составе БКМ (скрытые источники БКМ), так как даже употребление небольшого количества аллергена может вызвать тяжелую клиническую реакцию. Молоко, полученное не от коровы, а от других млекопитающих (козы, овцы, ослицы, кобылицы и т. д.), может применяться в элиминационной диете у детей с легкими формами аллергии к БКМ или в питании их матерей, если ребенок находится на естественном вскармливании. Однако нужно помнить следующее. Во-первых, это несбалансированный состав данного молока: так, применение козьего молока может привести к развитию фолиеводефицитной анемии, а в молоке ослицы крайне низкий уровень жиров. Во-вторых, велика вероятность перекрестных иммунных реакций на белки коров, овец, коз и т. д. Вследствие высокой гомологичности этих белков перекрестные аллергические реакции к ним отмечают более чем у 80% пациентов с аллергией к БКМ. В-третьих, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ применение цельного молока у детей в возрасте до 12 месяцев нежелательно [5, 6, 9, 10, 12, 13].

Алгоритм динамического наблюдения и лечения детей с подтвержденным ЭоЭ разработан ESPGHAN в 2014 г. [6]. Согласно алгоритму у ребенка с подтвержденным диагнозом ЭоЭ необходимо оценить аллергоанамнез и тесты к пищевым аллергенам, если они выполнялись. Пациенты безотягощенного аллергологического анамнеза хуже отвечают на диетическое лечение и требуют назначения лекарственной терапии. У некоторых пациентов могут возникать сезонные обострения, вызванные аэроаллергенами (включая пыльцу и грибковые аллергены). В таком случае следует попытаться выявить триггерный аэроаллерген и применять диетическое лечение и топические кортикостероиды для предотвращения обострения. Элиминационные, олигоантигенные и элементарные (на основе аминокислот) диеты могут обеспечить симптоматическое облегчение у многих пациентов с ЭоК, особенно у детей младшего возраста с проктитом. Эта стратегия направлена на устранение определенных пищевых аллергенов, которые вызывают обострение ЭоК, или используют строгую элементарную диету, содержащую упрощенные ингредиенты, которые легко всасываются без дополнительного усвоения (аминокислоты, гидролизованные жиры и углеводы). Такая диета может быть эффективной в некоторых случаях, но при ее использовании обедненные вкусовые качества обычно снижают приверженность к лечению. Диетотерапия более эффективна у детей младше 3 лет, так как гиперчувствительность к пище в целом затрагивает до 6% всех детей раннего возраста. Пищевая толерантность (подавление иммунного ответа на пищевой аллерген) развивается примерно в 80% случаев у детей к возрасту 5 лет. Важное преимущество элиминационной диеты – возможность ограничения приема стероидов, что предотвращает их

потенциальные побочные неблагоприятные эффекты, особенно замедление роста у детей и подростков. Элиминационные диеты менее эффективны у подростков и взрослых пациентов, так как IgE-ассоциированные триггеры редко идентифицируются. В настоящее время дискутируется вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение 1 или 2 продуктов (молоко, глютеносодержащие злаки) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у пациентов, не достигших гистологической ремиссии на фоне более либеральной диеты [6, 9–11, 13, 18].

В более тяжелых случаях медикаментозная терапия становится клинически оправданной.

Терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к индукции клинической и гистологической ремиссии у части пациентов с ЭоЭ. В качестве эффективной поддерживающей терапии для сохранения ремиссии заболевания у пациентов с положительным эффектом от инициальной терапии ИПП служит длительное назначение ИПП [12, 13, 19].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов D₄, используемый в стандартных дозах у детей, приводит к значимому улучшению клинической симптоматики, однако не состоит в индукции гистологической ремиссии. Монтелукаст селективно блокирует CysLT₁-рецепторы цистеиновых лейкотриенов (LTC₄, LTD₄ и LTE₄). Он уменьшает действие лейкотриенов – медиаторов хронического воспаления, блокирует миграцию и хемотаксис эозинофилов во многих тканях, включая ЖКТ [3, 12, 13].

Кетотифен блокирует кальциевые каналы, которые необходимы для дегрануляции тучных клеток и базофилов, тем самым стабилизируя клетку и таким образом предотвращая высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии и воспаления, неконкурентно блокирует H₁-гистаминовые рецепторы, подавляет накопление эозинофилов в тканях [14, 16]. Кромогликат натрия, другой стабилизатор тучных клеток, отдельно или в сочетании с кетотифеном может иметь определенные перспективы для индукции ремиссии и поддерживающей терапии у пациентов с ЭГИР, но не эффективен при эозинофильном эзофагите. Однако не проводились исследования, касающиеся применения стабилизаторов мембран тучных клеток при ЭоК [16].

Применение топических ГК эффективно для достижения ремиссии у пациентов с ЭоЭ. Долгосрочное назначение топических стероидов (флутиказон (впрыск – глоток), будесонид (густая суспензия)) эффективно для поддержания ремиссии заболевания у части пациентов, у которых топические стероиды ранее привели к индукции ремиссии [5, 13, 19].

Выявление пищевых аллергенов, элиминационная диета и терапия кортикостероидами считаются эффективным подходом в лечении эозинофильных гастроинтестинальных заболеваний [13, 14].

На фоне лечения проводится мониторинг симптомов и выполняется повторная ЭГДС с биопсией (в среднем через 4–12 недель лечения). Если ЭГДС показывает купирование воспаления в пищеводе, то рекомендовано постепенное уменьшение дозировки препаратов и расширение диеты [6]. Повторные ЭГДС проводятся при рецидивировании симптомов или в их отсутствие по показаниям. Если воспалительные явления не купируются, необходимо оценить приверженность лечению и провести терапевтическую коррекцию [6].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост эозинофильной патологии с преимущественным поражением детей и лиц молодого возраста, хроническое течение этих заболеваний с необходимостью длительной поддерживающей терапии часто на фоне аллергической предрасположенности определяют ее значимой проблемой гастроэнтерологической и аллергологической практики. Несмотря на большое количество информации, научных публикаций и стандартизованные клинические рекомендации, недостаточная осведомленность клиницистов о данной патологии препятствует ее полноценной диагностике и эффективному лечению. Диагностику ЭоЭ следует проводить у всех пациентов с неуточненными или нечувствительными к лечению дисфагическими и диспепсическими расстройствами. Пристальное внимание нужно уделять пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом, наличием пищевой аллергии, атопического дерматита и бронхиальной астмы, имеющим гастроэнтерологические жалобы. В настоящее время в связи с увеличением числа случаев гастроэнтерологических и аллергических болезней у детей актуальность изучения ЭоЭ, дебютирующего преимущественно в детском возрасте, не вызывает сомнений. Однако в детском возрасте сложность диагностики связана с необходимостью проведения множественных биопсий слизистой оболочки пищевода. Лечение детей с эозинофильной патологией еще недостаточно разработано, выбор лекарственных средств ограничен. Требуется отработка тактики диагностики, лечения и ведения пациентов детского возраста с эозинофильным поражением желудочно-кишечного тракта, особенно в сочетании с аллергическими заболеваниями.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dellon E.S. Diagnostics of eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, and histologic pitfalls. *Dig Dis*. 2014;32(1-2):48–53. doi: 10.1159/000357009
2. Dellon E.S., Kim H.P., Sperry S.L. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc*. 2014;79(4):577–585.e4. doi: 10.1016/j.gie.2013.10.027
3. Ko H., Morotti R., Yershov O. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1277–1285. doi: 10.1038/ajg.2014.166
4. Miehle S. Clinical features of Eosinophilic esophagitis in children and adults. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(5):739–748. doi: 10.1016/j.bpg.2015.09.005
5. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and metaanalysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;31:1111–9.
6. Papadopoulou A., Koletzko S., Heuschkel R. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1
7. Ram G., Lee J., Ott M. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(3):224–228.e1. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.004
8. Salek J., Clayton F., Vinson L. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(12):1288–1295. doi: 10.1111/apt.13201
9. Sampson H., Aceves S., Bock A. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016–1025.e43. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.013
10. Sopo M., Iacono D., Monica G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014;14(3):240–245. doi: 10.1097/ACI.0000000000000058
11. Spergel J. Patients With Previous Food Allergies at Risk for Esophagitis. *Medscape*. 2014. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/821762>
12. Budkina T.N., Sadikov I.S., Makarova S.G. Eosinophilic Esophagitis in Children. *Current Pediatrics*. 2016;15(3):239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560. (in Russian)
13. Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98. (in Russian)
14. Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Yudina O.V. Gastrointestinal Disorders in Children With Food Allergies. *Difficult Patient*. 2007;5:37–41. (in Russian)

15. Sadikov I.S., Macharadze D.Sh., Khomeriki S.G. Eosinophilic esophagitis diagnostic features. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2015;2:52–59. (in Russian)
16. Nemtsov L.M., Yupatov G.I., Gavrilenko L.A. Eosinophilic Pathology of the Large Intestine. *Vitebsk Medical Journal*. 2018;17(4):7–21. doi: 10.22263/2312-4156.2018.4.7. (in Russian)
17. Shumilov P.V., Dubrovskaya M.I., Yudina O.V. Eosinophilic Inflammatory Diseases of the Gastrointestinal Tract and Food Allergy Among Children. *Current Pediatrics*. 2007;6(4):44–53. (in Russian)
18. Mikhaleva L.M., Barkhina T.G., Golovanova V.E. Eosinophilic Oesophagitis in Bronchial Asthma. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;12:11–16. (in Russian)
19. Iraklionova N.S., Turkina S.V., Belan E.B. Eosinophilic esophagitis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment. *Lekarstvennyi vestnik*. 2017;11(3):42–53. (in Russian)
20. Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M. Eosinophilic Esophagitis: Current View on the Problem and Own Clinical Observations. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1-1):58–83. doi: 10.17116/dokgastro2019801158. (in Russian)