

## Проект рекомендаций. Манометрия пищевода высокого разрешения, единый протокол заключения

Комитет экспертов: С.Р. АБДУЛХАКОВ<sup>1,2</sup>, С.Ф. БАГНЕНКО<sup>3</sup>, Д.С. БОРДИН<sup>4,5</sup>, А.Ј. BREDENOORD<sup>6</sup>, Г.Р. БУРГАНОВА<sup>1</sup>, Э.Р. ВАЛИТОВА<sup>4</sup>, Д.И. ВАСИЛЕВСКИЙ<sup>3</sup>, А.М. ГАСАНОВ<sup>7</sup>, В.А. ИСАКОВ<sup>8</sup>, В.О. КАЙБИШЕВА<sup>9\*</sup>, И.Л. КЛЯРИТСКАЯ<sup>10</sup>, В.В. КРИВОЙ<sup>10</sup>, М.Е. ЛЮБЧЕНКО<sup>3</sup>, С.В. МОРОЗОВ<sup>8</sup>, Е.Л. НИКОНОВ<sup>11</sup>, В.Д. ПАСЕЧНИКОВ<sup>12</sup>, С.С. ПЕТРИКОВ<sup>7</sup>, А.В. САЖИН<sup>13</sup>, А.А. СМИРНОВ<sup>3</sup>, Е.Д. ФЕДОРОВ<sup>9</sup>, И.Е. ХАТЬКОВ<sup>4</sup>, С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ<sup>9</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, кафедра фундаментальных основ клинической медицины, Казань, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, Казань, Россия;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, НИИ хирургии и неотложной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Россия;

<sup>6</sup> Academic Medical Center Amsterdam (AMC), Department of Gastroenterology, the Netherlands, Амстердам, Нидерланды;

<sup>7</sup> ГБУ здравоохранения Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы, Москва, Россия;

<sup>8</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Москва, Россия;

<sup>9</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра госпитальной хирургии №2, НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, Москва, Россия;

<sup>10</sup> Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), Симферополь, Россия;

<sup>11</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра гастроэнтерологии, Москва, Россия;

<sup>12</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь, Россия;

<sup>13</sup> ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра факультетской хирургии №1, Москва, Россия

### Draft guidelines on high-resolution oesophageal manometry. The uniform protocol of the conclusion

**Цель публикации** — представить результаты работы Экспертного совета, посвященного манометрии пищевода в России, состоявшегося 01.03.18 в ходе 44-й Научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов».

#### Основные положения

В ходе работы второго заседания Экспертного совета был разработан единый протокол заключения по манометрии пищевода высокого разрешения, рекомендованный к использованию в референсных центрах Российской Федерации.

Заседание рабочей группы и совета экспертов проходило 01.03.18 в рамках 44-й Научной сессии Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов» при поддержке Департамента здравоохранения Москвы и при участии компании «MMS» (Нидерланды) и компании «ИнфоМед» (Россия).

В ходе работы второго заседания Экспертного совета по манометрии пищевода высокого разрешения было проведено обсуждение и голосование по вопросам создания проекта единого протокола заключения манометрии пищевода высокого разрешения в рефе-

ренсных центрах Российской Федерации. Анализ результатов голосования проводили с использованием модифицированного дельфийского метода [1]. Консенсус по вопросу считали достигнутым при согласии 80% участников и более.

На обсуждение и голосование были предложены следующие вопросы:

*Целесообразность принятия единой, регламентированной формы протокола заключения*

Должен быть утвержден минимальный набор данных, которые следует отражать при подготовке заключения по исследованию (т.е. меньше данных — не рекомендуется, больше — на усмотрение врача-исследователя).

**Согласие участников: 89,5%.**

*Тип протокола заключения*

Необходим развернутый протокол заключения, содержащий подробную информацию о ходе выполнения исследования, аппаратуре, выполненных тестах, их результатах.

**Согласие участников: 61,1%\*\*.**

**\*\*Примечание.** 33,3% участников проголосовали за краткий протокол с вынесением заключения по текущей классификации (при условии, что суммарные цифровые данные будут отображены в тексте).

*Необходимость отражения в протоколе заключения идентификационных данных пациента.*

В протоколе заключения должны быть отображены идентификационные данные пациента (имя, пол, возраст, номер амбулаторной карты или истории болезни, дата, время исследования).

**Согласие участников: 83,4%.**

*Необходимость отражения в протоколе заключения показаний к проведению манометрии пищевода*

В протоколе заключения должны быть отображены показания к исследованию (диагноз направившего учреждения, предварительный диагноз).

**Согласие участников: 55,6%.**

*Необходимость отражения в протоколе заключения перечня принимаемых пациентом препаратов*

Мнения экспертов разделились: за отображение в протоколе исследования принимаемых пациентом лекарственных препаратов проголосовали 44,5% экспертов, столько же (44,5%) выступили против, 11% экспертов высказались о необходимости указания только на препараты, влияющие на моторику пищевода.

*Необходимость отражения в протоколе заключения типа и технических параметров аппарата и катетера*

В протоколе заключения следует указать, на каком оборудовании (название аппарата, производитель программного обеспечения, тип катетера) было проведено исследование.

**Согласие участников: 94,5%.**

*Необходимость отражения в протоколе условий проведения исследования*

В протоколе заключения необходимо указывать условия проведения исследования (положение пациента, путь введения катетера, переносимость процедуры).

**Согласие участников: 61,2%.**

*Необходимость отражения в протоколе медикаментов, использовавшихся в ходе проведения процедуры*

Следует в обязательном порядке указывать использованные в ходе проведения исследования медикаменты (анестетики) и их дозы.

**Согласие участников: 55,6%\*.**

\*Примечание. Данное положение было дополнительно обсуждено на заседании рабочей группы, согласовано, что указание медикаментов должно быть включено в протокол в соответствии с требованиями федерального законодательства.

*Необходимость отражения в протоколе сложностей, возникших в период проведения процедуры*

Рекомендовано указывать сложности, возникшие во время исследования (препятствия для введения катетера, неадекватное поведение больного, сбой работы оборудования и т.д.).

**Согласие участников: 66,7%.**

*Необходимость включения графических изображений в протокол заключения*

Графические данные должны быть отражены в протоколе заключения с целью повышения его информативности, возможности оценки адекватности анализа.

**Согласие участников: 83,3%.**

*Необходимость включения в протокол заключения результатов всех этапов анализа, автоматически выдаваемых программой*

Нет необходимости включения всех выдаваемых программой анализа цифровых данных в протокол заключения. Целесообразность отражения тех или иных манометрических показателей в цифровых значениях решается врачом-исследователем индивидуально.

**Согласие участников: 44,4%.**

*Возможность использования в качестве основы для протокола заключения автоматически генерируемого отчета, выдаваемого программой анализа (MMS)*

Протокол заключения, автоматически выдаваемый программой анализа по окончании исследования, информативен, удобен и может быть использован в качестве основы для составления протокола заключения врачом-исследователем.

**Согласие участников: 66,7%.**

*Необходимость включения в протокол заключения комментария специалиста, анализирующего исследование*

Комментарий специалиста (диагноз на русском языке, обоснование заключения), анализирующего исследование, должен обязательно присутствовать в протоколе заключения.

**Согласие участников: 100%.**

*Необходимость внесения в протокол заключения примечания, предупреждающего практикующего врача от принятия решения только на основании результатов манометрии пищевода высокого разрешения*

Необходимо включение в протокол заключения примечания, предупреждающего лечащего врача от принятия решения только на основании результатов манометрии пищевода.

**Согласие участников: 77,8%.**

Ниже приведен проект рекомендаций рабочей группы по манометрии пищевода высокого разрешения по составлению протокола заключения. Отражены положения, набравшие в ходе голосования 80% голосов и более и обсужденные на заседании рабочей группы.

Все положения имеют уровень доказательности IV (мнение экспертных сообществ), уровень рекомендаций D (рекомендации, основанные на мнении экспертных сообществ) [2].

Схема. Проект единого протокола заключения по исследованию «Манометрия пищевода высокого разрешения»

**Название медицинского учреждения**  
 Манометрия пищевода высокого разрешения

**ФИО:**  
 Дата рождения:  
 Номер медицинской карты:  
 Дата исследования:  
 Диагноз направляющего учреждения:

<b>Анестезия слизистой оболочки носа:</b>	<b>Тип аппарата:</b>	<b>Тип катетера:</b>	<b>Сопутствующая терапия:</b>
		22-канальный водно-перфузионный 36-канальный водно-перфузионный твердотельный	

**Отклонения от стандартной процедуры проведения в ходе исследования:**  
**Переносимость исследования:**  
**Дополнительные провокационные тесты:**  
**Заключение**

**Пищеводно-желудочное соединение в состоянии покоя:**

Расстояние НПС от крыльев носа _____ см	<b>Заключение о состоянии моторной функции пищевода (согласно Чикагской классификации нарушений моторной функции пищевода, версия 3 (2015 г.):</b>
Давление покоя НПС _____ мм рт.ст.	Ахалазия I типа (классическая ахалазия)
Тип строения пищеводно-желудочного соединения:	Ахалазия II типа (с повышением интрабрюшного давления)
тип 1 (норма)	Ахалазия III типа (спастическая ахалазия)
тип 2 (разделение НПС и ножек диафрагмы менее 2 см)	Обструкция пищеводно-желудочного соединения
тип 3 (аксиальная грыжа)	Дистальный эзофагоспазм
	Гиперконтрактильный пищевод
	Отсутствие сократимости
	Неэффективная моторика пищевода
	Фрагментированная перистальтика
	Нормальная моторика пищевода

*Исследование проведено в горизонтальном положении с приподнятым на 15° головным концом и включало запись 2 эпизодов давления покоя и 10 глотков чистой негазированной воды по 5 мл каждый*

*Заключение по исследованию не является клиническим диагнозом и должно интерпретироваться лечащим врачом. Решение о выборе лечебной тактики должно быть основано на результатах комплексного обследования*

**Врач:**

**Протокол заключения (проект)**

*Общие положения*

1. Должен быть четко указан метод исследования: манометрия пищевода высокого разрешения.
2. Должны быть указаны производитель программного обеспечения и тип катетера.
3. Паспортная часть должна быть заполнена полностью и должна отражать как минимум ФИО, пол, возраст, номер медицинского документа, дату и время исследования.

*Текст протокола*

1. Протокол заключения должен содержать информацию об использованных в ходе проведения исследования медикаментах и их дозах.
2. В протоколе заключения должны быть отражены данные, влияющие на заключение по исследованию.

Иными словами, заключение должно быть обосновано цифровыми и/или графическими данными.

3. Протокол заключения должен содержать комментарий специалиста, проводящего анализ данных. Комментарий должен отражать значимую информацию о результатах исследования или обоснование заключения.

**Протокол заключения**

По результатам работы второго заседания рабочей группы и Экспертного совета, посвященного разработке шаблона единого протокола заключения, был создан и утвержден проект протокола манометрии пищевода высокого разрешения, рекомендованный к использованию в центрах Российской Федерации (схема).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess.* 1998;2(3):i1-i88.
2. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999;170(6):348-351.

Поступила 17.05.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018703165>

## Основные положения рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита

К.М.н. В.О. КАЙБЫШЕВА<sup>1\*</sup>, проф., д.м.н. Е.Д. ФЕДОРОВ<sup>1</sup>, проф., д.м.н. Л.М. МИХАЛЕВА<sup>2</sup>, проф., д.м.н. С.И. ЭРДЕС<sup>3</sup>, проф., д.м.н. М.М. ЛОХМАТОВ<sup>3</sup>, проф., д.м.н. А.С. ТЕРТЫЧНЫЙ<sup>3</sup>, д.м.н. Е.В. ИВАНОВА<sup>1</sup>, проф., д.м.н. Е.Л. НИКОНОВ<sup>1</sup>, А.С. АНТИШИН<sup>3</sup>, д.м.н., проф. С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — представить и обсудить основные положения новых рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), опубликованные в 2017 г.

**Материал и методы.** В последние годы изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня: были проведены и закончены крупные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованы результаты систематических обзоров, показавшие необходимость пересмотра предшествующих рекомендаций с использованием принципов доказательной медицины. 16 октября 2016 г. в рамках 24-й Объединенной европейской гастроэнтерологической недели состоялось совещание экспертной рабочей группы по созданию новых рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ. Каждый пункт рекомендаций был оценен по уровню доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций по отношению к применению или, наоборот, неприменению, которая могла быть сильной или слабой (применялось только для рекомендаций, относящихся к вопросам диагностики и лечения). Итогом работы экспертной рабочей группы стало создание рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых (Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults).

**Заключение.** Новые рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых, основанные на принципах доказательной медицины, позволяют оптимизировать диагностику заболевания, существенно улучшить результаты лечения больных, снизить риск осложнений.

*Ключевые слова:* эозинофильный эзофагит, эозинофилия пищевода, ингибиторы протонной помпы.

## The main statements of the European society of eosinophilic oesophagitis guidelines

V.O. KAIBYSHEVA<sup>1\*</sup>, E.D. FEDOROV<sup>1</sup>, L.M. MIKHALEVA<sup>2</sup>, S.I. ERDES<sup>3</sup>, M.M. LOKHMATOV<sup>3</sup>, A.S. TERTYCHNY<sup>3</sup>, E.V. IVANOVA<sup>1</sup>, E.L. NIKONOV<sup>1</sup>, A.S. ANTISHIN<sup>3</sup>, S.G. SHAPOVAL'YANTS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovskiy Universitet), Ministry of Health of the Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To present and discuss the main statements of the European society of eosinophilic oesophagitis guidelines (2017).

**Material and methods.** A considerable progress has been achieved in research of eosinophilic oesophagitis (EoE) for the last years: large-scale controlled randomized trials have been carried out, several systematic reviews were published. These data demonstrated the necessity to reconsider current guidelines taking into consideration fundamental principles of evidence-based medicine. Expert group meeting for development of new guidelines for management of eosinophilic oesophagitis took place on October 16, 2016 within the 24<sup>th</sup> United european gastroenterology week. All items of the guidelines were evaluated in terms of evidence level (high, intermediate, low, and very low) and grade of recommendations as strong or weak (only for recommendations concerning diagnostics and treatment of eosinophilic oesophagitis). The result is proposal of new recommendations under the title of «Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in the children and adults».

**Conclusion.** New evidence-based «Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in the children and adults» allow to optimize diagnosis of the disease, improve the outcomes and reduce risk of complications.

*Keywords:* eosinophilic esophagitis, oesophageal eosinophilia, proton pump inhibitors.



В ряду заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением слизистой оболочки пищевода, в странах Европы и США эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) уже несколько десятилетий занимает 2-е по распространенности место после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). У детей и лиц молодого возраста ЭоЭ является главной причиной дисфагии и острых эпизодов вклинения пищи в пищевод.

Первые описания эозинофилии пищевода представил Р. Лэндрес (R. Landers) в конце 70-х годов XX века, а уже в начале 90-х годов ЭоЭ был выделен как отдельный клинико-морфологический синдром, отличающийся следующими особенностями: наличие клинических симптомов дисфункции пищевода (дисфагия, поперхивание во время еды, эпизоды острой обтурационной дисфагии), семейного анамнеза атопических заболеваний, эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода (более 15 эозинофилов в поле зрения при 400-кратном увеличении), разрешающейся на фоне элиминационных диет и противовоспалительной терапии [1–3].

С момента выделения ЭоЭ в отдельную нозологическую форму частота установления этого диагноза стала нарастать в экспоненциальной прогрессии, что привело к лавинообразному увеличению числа научных публикаций, посвященных проблеме ЭоЭ и значительному росту показателей распространенности этого заболевания. В дальнейшем накопленные данные о клинических, эндоскопических и гистологических особенностях нового заболевания нашли отражение в нескольких экспертных документах, которые в период 2007–2014 гг. были систематизированы и изданы в виде клинических рекомендаций европейских и американских научных обществ (2007, 2011, 2013, 2014) по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых [4–7]. В Российской Федерации рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭоЭ вышли в свет в 2013 г.

В последние несколько лет изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня: было проведено и закончено несколько рандомизированных контролируемых исследований, опубликованы крупные систематические обзоры, показавшие необходимость пересмотра предшествующих рекомендаций. Кроме того, ни в одной из упомянутых выше клинических рекомендаций не проводилась оценка уровня доказательности и степени рекомендаций с использованием системы GRADE (Grading of recommendations assessment, development, and evaluation), являющейся на сегодняшний день необходимым инструментом при создании клинических рекомендаций.

В преддверии согласительного совещания по проблеме ЭоЭ в 2016 г. была создана рабочая группа, состоящая из 21 эксперта (гастроэнтероло-

ги, педиатры, аллергологи), представляющих Европейское общество гастроэнтерологов (United European Gastroenterology; UEG), Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; ESPGHAN), Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology; EAACI) и Европейское общество по изучению ЭоЭ (European Society of Eosinophilic Oesophagitis; EUREOS).

До начала работы согласительного совещания членами Европейской рабочей группы по изучению ЭоЭ был проведен детальный систематический обзор литературы, посвященной ЭоЭ, выделены основные проблемы, спорные вопросы и пункты, требующие пересмотра. 16 октября 2016 г. состоялось совещание экспертной рабочей группы по созданию новых рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ, проходившее в виде голосования по системе GRADE.

Каждый пункт рекомендаций был оценен по уровню доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций по отношению к применению или, наоборот, неприменению. Рекомендация может быть сильной или слабой (применялось только для положений, относящихся к вопросам диагностики и лечения) [8]. Итогом работы экспертной рабочей группы стало создание рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых (Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults), которые были опубликованы в 2017 г. [8].

Цель настоящей публикации — отражение современных рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ, основанных на принципах доказательной медицины.

## Дефиниция

### Положение 1. Определение

**Эозинофильный эзофагит** — хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагия).

**Уровень доказательности: не оценивался. Согласие участников: 100%.**

Диагноз «эозинофильный эзофагит» может быть установлен только после исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода (паразитарные и грибковые инфекции, болезнь Крона, гиперэозинофильный синдром, ахалазия, системные заболевания соединительной ткани и т.д.). Изолированная эозинофильная инфильтрация слизистой обо-

лочки пищевода без ключевого симптома заболевания — дисфагии не может служить критерием ЭоЭ. Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и др. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление в слизистой оболочке пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоидного ряда — эозинофилов.

Важно, что из дефиниции ЭоЭ исключен термин «антиген-опосредованное» заболевание, использовавшийся ранее. Согласно накопленным на сегодняшний день данным, не существует однозначного представления о том, что служит триггером развития эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода: воздействие пищевых и воздушных антигенов на иммуносупрессированный организм или же нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, способствующее более глубокому проникновению экзогенных антигенов в толщу слизистой оболочки и инициации иммунного воспаления.

Более того, во многих работах было показано, что терапия больных ЭоЭ ингибиторами протонной помпы (ИПП), восстанавливая целостность эпителиального барьера, во многих случаях приводит не только к клинической, но и к гистологической ремиссии заболевания. По этой же причине эзофагеальную эозинофилию, разрешающуюся при терапии ИПП, решено больше не относить к отдельной нозологической форме, поскольку клинически, эндоскопически, гистологически и даже генетически она неотличима от ЭоЭ и, по всей видимости, является фенотипическим подтипом ЭоЭ [9, 10].

**Положение 2.** Развитие клинической и гистологической ремиссии при лечении ингибиторами протонной помпы у взрослых пациентов не исключает диагноз «эозинофильный эзофагит»: эзофагеальная эозинофилия, разрешающаяся на фоне антисекреторной терапии, является одним из фенотипических проявлений ЭоЭ, а не отдельным заболеванием. В клинических исследованиях у больных ЭоЭ, отвечающих и не отвечающих на терапию ИПП, были обнаружены однотипные клинические, гистологические и генетические особенности [8].

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

Последние несколько лет были ознаменованы большим количеством исследований, призванных внести ясность в проблему эозинофилии пищевода, разрешающейся в ответ на терапию ИПП. Авторы большинства работ показали отсутствие каких бы то ни было отличий в клинических проявлениях,

эндоскопических, гистологических, функциональных (рН-метрия пищевода) и молекулярно-генетических особенностях у больных ЭоЭ и больных с эзофагеальной эозинофилией, отвечающей на терапию ИПП [9–20].

Ключевым пунктом, позволившим сделать вывод, что эзофагеальная эозинофилия, разрешающаяся на фоне терапии ИПП, является лишь одним из фенотипов ЭоЭ, стал генетический анализ. На сегодняшний день расшифровано несколько генетических аномалий, приводящих к развитию эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода: гены, ответственные за экспрессию веществ-хемоаттрактантов (гены эотаксина 3), «барьерных» молекул (desmoglein 1), генов, контролирующих ремоделирование тканей (periostin) и генов, ответственных за функционирование мастоцитов (carboxypeptidase A) [19]. Мутации в данных генах обнаруживаются с одинаковой частотой при обоих фенотипах ЭоЭ (отвечающем и не отвечающем на терапию ИПП).

Кроме того, в нескольких экспериментальных исследованиях *in vitro* однозначно показана противовоспалительная активность ИПП, проявляющаяся в снижении выраженности Th<sub>2</sub>-воспаления [16, 21]. Напомним, что иммунный ответ при ЭоЭ характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов Т-хелперами 2-го типа (Th<sub>2</sub>) в ответ на воздействие пищевых и воздушных антигенов. Противовоспалительный эффект ИПП и глюкокортикоидов у больных с эозинофилией пищевода, разрешающейся при применении ИПП, оказался сопоставимым.

Опубликована серия наблюдений за тремя пациентами с клиническими и гистологическими критериями, удовлетворяющими диагнозу «эозинофильный эзофагит», у которых удалось достичь ремиссии заболевания при применении препарата вонопрозан (калий-конкурентный блокатор секреции соляной кислоты), обладающего более мощным антисекреторным эффектом по сравнению с традиционными ИПП [22]. Полученные результаты заставили ученых еще раз задуматься о роли агрессивного кислого рефлюктата, нарушающего барьерную функцию слизистой оболочки пищевода в патогенезе ЭоЭ.

### Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в патогенезе ЭоЭ

**Положение 3.** ЭоЭ и ГЭРБ — два патогенетически различных заболевания, которые (в связи с высокой распространенностью ГЭРБ) могут протекать как сопутствующие заболевания.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

В случае наличия ГЭРБ и ЭоЭ у одного и того же пациента нельзя исключить потенцирующий эффект одного заболевания на течение и прогноз второго.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможном влиянии агрессивного кислотно-пептического рефлюктата, нарушающего барьерную функцию слизистой оболочки пищевода, что способствует более глубокому проникновению антигенов у больных с ЭоЭ.

Считается, что наличие патологических кислых рефлюксов усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с пищевыми и воздушными эзоаллергенами. Благодаря этому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечают на антисекреторную терапию облегчением имеющихся у них симптомов и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [18]. Однако это всего лишь гипотеза, основанная на косвенных доказательствах (прежде всего на эффективности антисекреторных препаратов в лечении больных с ЭоЭ).

Существует и другая точка зрения, согласно которой предсуществующее эозинофильное воспаление вызывает повреждение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, что впоследствии приводит к появлению симптомов ГЭРБ даже в ответ на физиологические рефлюксы. Доказательством тому служат результаты исследований, показывающие более низкий порог возникновения боли и изжоги (гиперчувствительность пищевода) при инфузии соляной кислоты в просвет пищевода больных ЭоЭ по сравнению со здоровыми добровольцами [23]. Наличие гиперчувствительности пищевода у больных ЭоЭ (как следствие воспаления и нарушения структурной целостности слизистой оболочки пищевода) может также служить объяснением быстрого купирования симптомов в ответ на прием ИПП, несмотря на эозинофильное воспаление, сохраняющееся в слизистой оболочке [24–27].

### Эпидемиология

**Положение 4.** Данные о заболеваемости и распространенности ЭоЭ в мире отсутствуют. Статистику по этому заболеванию ведут только в США, Канаде и некоторых странах Европы (Испания, Швейцария и Дания), где после 2008 г. наблюдают лавинообразный рост распространенности ЭоЭ.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

Согласно данным, опубликованным в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЭоЭ, заболеваемость в перечисленных выше странах составляет 1–20 (в среднем 7) на 100 тыс.

населения в год, распространенность — 13–49 на 100 тыс. населения [28–41].

**Положение 5.** При эндоскопическом обследовании взрослых пациентов с жалобами на дисфагию и с острыми эпизодами вклинивания пищи в пищевод ЭоЭ выявляют у 23–50%. У больных с другими жалобами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта ЭоЭ обнаруживают в среднем в 7% случаев.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

В одном из ретроспективных исследований, проведенном среди жителей США, обратившихся к врачу для рутинной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) по поводу тревожащих их жалоб, диагноз ЭоЭ был установлен у 25 (6,5%) из 385 пациентов; 95% ДИ 4,3–9,4. Сравнительно невысокая распространенность ЭоЭ в данном случае обусловлена тем, что гистологическим критерием диагноза ЭоЭ считали обнаружение более 20 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения. Распространенность ЭоЭ увеличивалась до 7,3% при применении стандартного диагностического числа эозинофилов (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения) [42].

Распространенность ЭоЭ значительно различается у пациентов с различными симптомами: так, среди больных с рефрактерной изжогой ЭоЭ встречается нечасто (0,9–8%); у больных с некардиальной загрудинной болью — у 6%; у пациентов, жалующихся на затруднения при глотании и эпизоды вклинивания пищи вероятность обнаружить ЭоЭ при проведении ЭГДС возрастает до 23–46% [43–54].

Данные о распространенности и заболеваемости ЭоЭ в детской популяции в мире, в том числе в России, отсутствуют. Статистические данные есть только в США, Канаде и других странах Европы. В основном данные предоставляют детские специализированные центры, в которых осуществляют эндоскопические исследования с взятием биопсийного материала. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, распространенность ЭоЭ в США составляет 104 на 100 тыс. детского населения. Ежегодная заболеваемость ЭоЭ среди детского населения штата Огайо (США) в период с 2000 по 2003 г. составила 1 на 10 тыс. населения, а распространенность ЭоЭ среди детей в этот же период — 4 на 10 тыс. детского населения [34]. В одном из исследований при проведении ЭГДС у детей до 18 лет в связи с любыми показаниями ЭоЭ диагностировали у 2,3–6,8%, в среднем у 3,7% (95% ДИ 2,4–5,1) [40]. Среди детей, которым ЭГДС проводили по поводу боли в животе, ЭоЭ выявлен у 6% [55].

**Положение 6.** Возраст больных ЭоЭ: ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще у молодых лиц. Рост заболеваемости начинается в дет-



ском возрасте, с достижением пика распространенности к 30—50 годам.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%**

Согласно данным литературы [56], ЭоЭ обнаруживают не только у детей и лиц молодого возраста, но и у глубоких стариков (описаны случаи установления диагноза ЭоЭ у 100-летнего пациента с дисфагией). Однако большинство случаев ЭоЭ приходится на пациентов детского и подросткового возраста, а также на взрослых лиц до 50 лет (данные получены благодаря ретроспективному анализу) [29, 32—34, 57, 58].

**Положение 7.** Пол больных: мужчины страдают ЭоЭ в несколько раз чаще, чем женщины. Мужской пол является фактором риска ЭоЭ не только у взрослых, но и у детей.

**Уровень доказательности: высокий. Согласие участников: 100%.**

Соотношение мужчин и женщин среди больных ЭоЭ, составляющее 3:1 (по некоторым данным — 2:1), наблюдается у детей и взрослых [40, 56—61]. Связано это с генетическими особенностями заболевания: возникновение ЭоЭ среди прочих причин обусловлено мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11, что и обуславливает большую подверженность мужчин данному заболеванию [62].

### Эозинофильный эзофагит и другие заболевания

#### Ассоциация ЭоЭ с атопическими заболеваниями

**Положение 8.** Больные ЭоЭ значительно чаще страдают атопическими заболеваниями (атопический ринит, бронхиальная астма, экзема), чем лица в общей популяции. Однако нет четких доказательств патогенетической связи атопических заболеваний с ЭоЭ.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

Систематический обзор 21 исследования с участием 53 592 взрослых и детей с ЭоЭ и 54 759 здоровых добровольцев показал, что больные ЭоЭ страдают аллергическим ринитом в среднем в 6 раз чаще (ОР 5,58; 95% ДИ 3,27—9,53). Бронхиальная астма (ОР 3,06; 95% ДИ 2,01—4,66) и экзема (ОР 2,86; 95% ДИ 1,88—4,36) также оказались более распространены среди больных с ЭоЭ по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако в большинстве названных выше работ отсутствовали четкие критерии установления диагноза атопических заболеваний. С учетом низкого уровня доказательности полученных данных требуются дополнительные исследования [63].

### Взаимосвязь ЭоЭ с пищевой аллергией

**Положение 9.** ЭоЭ не является проявлением пищевой аллергии. Пищевая аллергия и ЭоЭ — патогенетически разнородные заболевания, в то же время больные ЭоЭ часто страдают пищевой аллергией, протекающей по типу гиперчувствительности немедленного типа (IgE-опосредованный механизм).

**Уровень доказательности: высокий. Согласие участников: 100%.**

На ранних этапах изучения патогенеза ЭоЭ существовала точка зрения, что эозинофильное воспаление в пищеводе возникает как проявление пищевой аллергии, разрешающейся на фоне элементарных диет [64]. Данная гипотеза поддерживалась тем фактом, что до 50—60% больных с ЭоЭ имеют в анамнезе атопические заболевания и демонстрируют сенситизацию к различным пищевым или воздушным антигенам при проведении аллергологических тестов (сывороточный IgE, кожные скарификационные тесты) [65—67].

Известно также, что аллергические реакции на пищевые антигены у значительной доли больных ЭоЭ (15—43%) являются IgE-опосредованными и нередко протекают по типу анафилаксии [32, 65]. С другой стороны, существует целая когорта больных ЭоЭ, не страдающих атопическими заболеваниями, у которых не удается выявить сенситизацию к каким-либо пищевым или воздушным аллергенам.

### Взаимосвязь ЭоЭ с целиакией

**Положение 10.** ЭоЭ и целиакия — это два независимых, патогенетически разнородных заболевания.

**Уровень доказательности: высокий. Согласие участников: 100%.**

В 2013 г. были опубликованы результаты большого популяционного перекрестного исследования, убедительно показавшие отсутствие взаимосвязи между целиакией и ЭоЭ [70]. Кардинальные различия данных заболеваний были доказаны как на молекулярно-генетическом уровне (мутации в различных генах), так и клинически (неэффективность аглютенной диеты при ЭоЭ) [70, 71].

**Положение 11.** ЭоЭ не имеет причинной или временной связи с развитием аутоиммунных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), атрезии пищевода, системных заболеваний соединительной ткани.

**Уровень доказательности: высокий. Согласие участников: 100%.**

Эозинофилия пищевода может наблюдаться не только при ЭоЭ (**табл. 1**), но и при некоторых других заболеваниях (эозинофильный гастроэнтерит, гиперэозинофильный синдром, системные заболевания соединительной ткани, ВЗК и т.д.) [72, 73], однако



Таблица 1. Заболевания, протекающие с эозинофилией пищевода [8]

Заболевание	Диагностические критерии
Эозинофильный гастроэнтерит	Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
Болезнь Крона	Экстраэзофагеальные поражения, подтвержденные данными колоноскопии, компьютерной томографии, морфологического исследования
Паразитарные и грибковые инфекции	Экстраэзофагеальные симптомы и данные микробиологических исследований (крови, стула, слюны и т.д.)
Ахалазия	Клинические особенности (дисфагия, рвота), данные манометрии пищевода, рентгенологического исследования пищевода
Гиперэозинофильный синдром	Количество эозинофилов в периферической крови $>1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , эозинофильно обусловленные поражения внутренних органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система)
Лекарственная гиперчувствительность	Сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, мультиорганные поражения, разрешение симптоматики после отмены лекарственного препарата
Целиакия	Данные морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки, данные серологического исследования (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомицию, глиадину и др.)
Васкулиты, пемфигоид, системные заболевания соединительной ткани, болезнь трансплантат против хозяина	Системные проявления

перечисленные заболевания не имеют какой бы то ни было причинно-следственной связи с ЭоЭ. При ЭоЭ воспаление ограничено строго пределами пищевода. По сей день не существует данных, показывающих наличие у больных с ЭоЭ эозинофильного воспаления в других отделах ЖКТ [8].

### Диагностика ЭоЭ

#### Клиническая картина ЭоЭ

**Положение 12.** Клинические проявления ЭоЭ у взрослых больных включают дисфагию при приеме твердой пищи, эпизоды вклинения пищи в пищевод (эпизоды острой обтурационной дисфагии), загрудинную боль, не связанную с глотанием. Для детей раннего и среднего возраста более характерны жалобы на изжогу, отрыжку, срыгивание съеденной пищи, рвоту, боль в животе, частый отказ от пищи, задержка физического развития.

**Уровень доказательности: высокий. Согласие участников: 100%.**

Одним из самых частых (у 70—80%) и специфичных симптомов ЭоЭ у взрослых является дисфагия, особенно при приеме твердой пищи (потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комочек водой для завершения глотка — «медленно едящие и много пьющие» пациенты), в связи с чем более 35% пациентов вынуждены значительно удлинять время приема пищи [74].

Эпизоды острой обтурационной дисфагии (вклинение пищи в пищевод) возникают у 33—54% взрослых больных. Дисфагия и вклинение пищи в пищевод у молодых мужчин служат главными предикторами ЭоЭ. Менее специфичными симптомами ЭоЭ у взрослых являются изжога, регургитация и загру-

динная боль, возникающая при физической нагрузке [75—78].

Симптомы заболевания у детей несколько отличаются. Дети и подростки с ЭоЭ чаще демонстрируют многообразие неспецифических жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта: частый отказ от еды, тошноту, рвоту, боль в животе. Наиболее распространенными симптомами у детей с ЭоЭ являются ГЭРБ-подобные жалобы (изжога, регургитация, отрыжка). У детей старше 10 лет и подростков возможно появление жалоб на затруднение при глотании твердой пищи и застревание пищи в пищеводе [58, 74].

#### Биопсия в диагностике ЭоЭ

**Положение 13.** Для получения корректных гистологических результатов необходимо выполнять биопсию не менее чем в шести участках (преимущественно макроскопически измененных) проксимального и дистального отделов пищевода.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода. Биопсию необходимо проводить не только из макроскопически измененных участков слизистой оболочки пищевода, но и из нормальных участков, так как в них зачастую обнаруживают значительные гистологические изменения. Диагностическая чувствительность возрастает при увеличении числа биоптатов. Оптимальным числом биоптатов на сегодняшний день считают шесть (по три биоптата из дистального и проксимального отделов пищевода) [74, 79—86].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место, по разным данным [57, 74, 87], у 5—32% больных, в связи с чем биопсию следует выполнять у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки пищевода при визуальном осмотре.

Для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом при первом эндоскопическом обследовании должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки (при ЭоЭ в них не обнаруживают патологических изменений) [8, 74].

#### **Гистологические критерии установления диагноза «эозинофильный эзофагит»**

**Положение 14.** При гистологическом исследовании биоптатов из пищевода главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (ув. 400) не менее 15.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

Введение определенного гистологического порога, выраженного в числе эозинофилов, инфильтрирующих участок слизистой оболочки пищевода размером 0,3 мм<sup>2</sup>, было обусловлено необходимостью разграничить ЭоЭ с другими заболеваниями, также протекающими с эзофагеальной эозинофилией. В первую очередь с ГЭРБ, при которой число эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения обычно не превышает 5 [88—95, 97].

Чувствительность и специфичность данного диагностического порога (15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения) составляют 100 и 96% соответственно [96].

Необходимо помнить, что у пациентов с клиническими особенностями, характерными для ЭоЭ, но получавших лечение антисекреторными препаратами или глюкокортикостероидами, нередко наблюдаются менее 15 эозинофилов в поле зрения [74].

Высокая вариабельность числа эозинофилов в слизистой оболочке пищевода может также объясняться техническими особенностями микроскопов (разные размеры участка ткани, осматриваемого при высоком увеличении), различной технологией окраски и фиксации биоптатов. В связи с этим рассматривают вопрос о необходимости введения такого диагностического показателя, как плотность эозинофильной инфильтрации, которую определяют как число эозинофилов в 1 мм<sup>2</sup> [88]. Немаловажным фактором для успешной диагностики ЭоЭ является взаимодействие лечащего врача и эндоскописта с морфологом [8].

**Положение 15.** В рутинной клинической практике для диагностики ЭоЭ достаточно гистологического исследования биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином. Использование других высокотехнологичных методик нецелесообразно.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

Окраска биоптатов гематоксилином и эозином является вполне полноценной методикой для подсчета числа эозинофилов и идентификации других гистологических маркеров ЭоЭ. Использование иммуногистохимического исследования, электронной и конфокальной микроскопии для диагностики ЭоЭ оправдано только в научных целях [97—104].

**Положение 16.** При гистологическом исследовании биоптатов из пищевода дополнительными критериями ЭоЭ являются: наличие эозинофильных микроабсцессов, гиперплазии базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки, фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

Эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки не являются специфическими гистологическими особенностями ЭоЭ и встречаются при других заболеваниях, однако при ЭоЭ данные изменения наиболее ярко выражены.

Для стандартизации гистологической оценки биоптатов была разработана система балльной оценки (тяжесть и распространенность оценивается в диапазоне 0—3 балла) 8 наиболее характерных гистологических изменений, обнаруживаемых у больных с ЭоЭ (**табл. 2**). Данная шкала, получившая условное название «Оценочная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей» (EoE-specific histologic scoring system; EoEHSS), включает оценку плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки [105].

Применение шкалы EoEHSS позволяет верифицировать диагноз у пациентов, получающих противовоспалительную терапию на момент проведения биопсии.

Таблица 2. Система балльной оценки биоптатов при ЭоЭ

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Эозинофильное воспаление*	0 — интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют	0 — интраэпителиальные эозинофилы 0—14 в поле зрения, ув. 400.
	1 — ПЭЧ менее 15 в поле зрения, ув. 400	1 — ПЭЧ не менее 15 в поле зрения, ув. 400; более чем в 33% поля зрения, ув. 400
	2 — ПЭЧ 15—59 в поле зрения, ув. 400	2 — ПЭЧ не менее 15 в поле зрения, ув. 400; в 33—66% поля зрения, ув. 400
	3 — ПЭЧ более 60 в поле зрения, ув. 400	3 — ПЭЧ не менее 15 в поле зрения, ув. 400; более чем в 66% поля зрения, ув. 400
Базальный слой эпителия**	0 — гиперплазия базального слоя отсутствует	0 — гиперплазия базального слоя отсутствует
	1 — базальная зона занимает более 15%, но менее 30% от общей толщины эпителия	1 — базальная гиперплазия (любой степени выше 0) в менее чем 33% эпителия
	2 — базальная зона занимает 33—66% общей толщины эпителия	2 — базальная гиперплазия (любой степени выше 0) в 33—66% эпителия
	3 — базальная зона занимает более 66% общей толщины эпителия	3 — базальная гиперплазия (любой степени выше 0) в более 66% эпителия
Эозинофильные абсцессы (ЭА)***	0 — скопления эозинофилов не определяются	0 — скопления эозинофилов не определяются
	1 — скопления 4—9 эозинофилов	1 — ЭА (любая степень выше 0) в <33% эпителия
	2 — скопления 10—20 эозинофилов	2 — ЭА (любая степень выше 0) в 33—66% эпителия
	3 — скопления более 20 эозинофилов	3 — ЭА (любая степень выше 0) в более чем 66% эпителия
Эозинофильное поверхностное наложение («пластообразование») (ПЛ)^	0 — ПН отсутствует (менее 3 линейно расположенных эозинофилов)	0 — ПН отсутствует
	1 — ПН 3—4 эозинофилов	1 — ПН (любая степень выше 0) менее чем на 33% эпителия
	2 — ПН 5—10 эозинофилов	2 — ПН (любая степень выше 0) на 33—66% эпителия
Балльная шкала для поверхностного наложения (ПН) основывалась на количестве эозинофилов, формирующих слой	3 — ПН более 10 эозинофилов	3 — ПН (любая степень выше 0) более чем на 66% эпителия
	Расширенные межклеточные пространства (РМП)^^	0 — РМП не определяются при любом увеличении
	1 — межклеточные мостики в РМП различимы только при увеличении в 400 раз	1 — РМП (любая степень выше 0) менее чем в 33% эпителия
	2 — межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении в 200 раз	2 — РМП (любая степень выше 0) в 33—66% эпителия
	3 — межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении в 100 раз и менее	3 — РМП (любая степень выше 0) более чем в 66% эпителия
	Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ)^^^	0 — ППЭ не определяется
	1 — ППЭ без эозинофильного компонента	1 — ППЭ (любая степень выше 0) менее чем 33% эпителия
	2 — ППЭ с любым количеством эозинофилов	2 — ППЭ (любая степень выше 0) 33—66% эпителия
	3 — слущивание поврежденного поверхностного эпителия в сочетании с большим количеством эозинофилов	3 — ППЭ (любая степень выше 0) более чем 66% эпителия
Дискератоз#	0 — дискератоз не определяется	0 — дискератоз не определяется
	1 — 1 клетка с дискератозом в поле зрения, ув. 400	1 — дискератоз (любой степени выше 0) менее чем 33% эпителия
	2 — 2—5 клеток с дискератозом в поле зрения, ув. 400	2 — дискератоз (любой степени выше 0) 33—66% эпителия
	3 — более 5 клеток с дискератозом в поле зрения, ув. 400	3 — дискератоз (любой степени выше 0) 66% эпителия

Окончание табл. см. на след. стр.

Таблица 2. Система балльной оценки биоптатов при ЭоЭ (окончание)

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (ФСП)**	0 — ФСП не определяется	0 — ФСП не определяется
	1 — волокна сцеплены друг с другом, пространство между ними не определяется	1 — ФСП (любой степени выше 0) менее чем в 33% собственной пластинки слизистой оболочки
	2 — диаметр волокон равен диаметру ядер клеток базального слоя	2 — ФСП (любой степени выше 0) в 33—66% собственной пластинки слизистой оболочки
	3 — диаметр волокон превышает диаметр ядер клеток базального слоя	3 — ФСП (любой степени выше 0) в 66% собственной пластинки слизистой оболочки

*Примечание.* \* — в норме в биоптатах пищевода интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют, поэтому наличие любого количества интраэпителиальных эозинофилов рассматривается как патологическое изменение; балльная шкала эозинофильного воспаления основана на количестве эозинофилов в одном поле зрения при большом увеличении (ув. 400) — пиковое эозинофильное число, ПЭЧ — при оценке участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями; \*\* — базальный слой плоского эпителия пищевода состоит из тесно расположенных мелких клеток, в норме его толщина составляет менее 15% от общей толщины эпителия; верхняя граница базального слоя определяется как уровень, на котором ядра базальных клеток отделены друг от друга расстоянием, равным или превышающим диаметр ядра базальной клетки; \*\*\* — интраэпителиальные скопления или агрегаты эозинофилов, в которых клетки образуют солидные структуры; эпителиальная архитектура нарушена таким образом, что соседние эозинофилы не разделены эпителиальной тканью; ^ — эозинофильное поверхностное наслоение («пластообразование») — линейное распределение (расположение) как минимум трех эозинофилов в верхней трети многослойного эпителия слизистой оболочки пищевода параллельно поверхности; ^^ — расширенные межклеточные пространства — округлые периклеточные пространства в плоском эпителии пищевода, в которых определяются межклеточные мостики (балльная шкала РМП основана на степени увеличения микроскопа, необходимой для обнаружения межклеточных мостиков); ^^ — ППЭ — изменения тинкториальных свойств поверхностного эпителия, проявляющиеся усилением (более темный оттенок красного) окрашивания клеток поверхностного слоя эпителия при наличии или отсутствии эозинофильной инфильтрации (балльная шкала ППЭ основана на выраженности эозинофильной инфильтрации в поврежденном поверхностном эпителии); # — дискератоз — появление отдельных эпителиальных клеток с ярко-эозинофильной цитоплазмой и мелким округлым гиперхромным ядром (балльная шкала основана на количестве клеток с явлениями дискератоза); \*\* — ФСП — утолщение соединительнотканых волокон собственной пластинки слизистой оболочки; волокна собственной пластинки, расположенные по одиночке и имеющие диаметр менее размера ядер клеток базального слоя, рассматривались как нормальные; сцепленные друг с другом волокна обычного диаметра, а также волокна, имеющие диаметр, равный или превышающий размер ядер клеток базального слоя, рассматривались как патологические (балльная шкала ФСП основана на степени утолщения волокон).

### Альтернативные (неинвазивные) методы верификации диагноза и контроля за активностью воспалительного процесса

**Положение 17.** Альтернативные неинвазивные методы диагностики (серологические тесты) обладают низкой специфичностью и чувствительностью в диагностике ЭоЭ. Минимально инвазивные методики (браш-биопсия) в предварительных исследованиях показали более высокую диагностическую ценность.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

Поскольку контроль за эффективностью терапии включает постоянные эндоскопические вмешательства с проведением множественных биопсий, перед учеными и клиницистами остро стоит вопрос поиска новых неинвазивных и малоинвазивных методов диагностики ЭоЭ и контроля за его активностью.

Надежды ученых долгое время возлагались на изучение показателей периферической крови. Так, эозинофилию в периферической крови наблюдают у 30—80% больных ЭоЭ. Более того, в нескольких исследованиях показано, что абсолютное число эозинофилов в периферической крови статистически значимо коррелирует со степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и заметно уменьшается в ответ на достижение гистологической ремиссии на фоне лечения ИПП или топическими

стероидами [106—112]. Но эозинофилия периферической крови не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови.

Методики, связанные с оценкой сывороточной концентрации других потенциальных биомаркеров ЭоЭ (сывороточный IgE, провоспалительные цитокины ИЛ-5 и ИЛ-13, главный основной белок, катионный белок эозинофилов, эозинофильный нейротоксин, зотаксин-3 и т.д.), также оказались непригодны для диагностики ЭоЭ и контроля за активностью воспалительного процесса. Несмотря на то что данные биологически активные вещества принимают непосредственное участие в патогенезе ЭоЭ, их уровень никак не коррелирует с активностью воспалительного процесса [110—115].

Обнадешивающие результаты были получены при использовании минимально-инвазивных эндоскопических методик, таких как String Test (заглатываемая пациентом нить длиной до 90 см, адсорбирующая протеолитические ферменты эозинофильных гранул с поверхности слизистой оболочки пищевода) и Cytosponge (желатиновая капсула с нитью, при разрушении которой в желудке высвобождается спонж, который в процессе вытягивания из желудка за нить позволяет получить микрообразцы ткани из пищевода). При анализе результатов, полученных с помощью



малоинвазивных методов, удалось обнаружить корреляцию между повышенной концентрацией протеолитических ферментов эозинофилов (в нг/мл), адсорбированных на нить или в образцах ткани со степенью выраженности эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода [116, 117].

Еще одной инновационной методикой, с помощью которой возможно косвенно оценить активность воспалительного процесса и выраженность структурных изменений стенки пищевода, является метод EndoFLIP (functional lumen impedance planimetry). Метод основан на данных импедансометрии высокого разрешения, получаемых в период растяжения стенки пищевода внутриводным баллоном. Использование EndoFLIP позволяет воссоздать наглядное изображение функциональной анатомии пищевода в ответ на контролируемое растяжение его стенки.

Как показали последние данные, снижение растяжимости стенки пищевода, обнаруженное при проведении планиметрии у больных ЭоЭ, коррелирует с выраженностью фиброзных изменений, выявляемых на ЭГДС, и частотой эпизодов вклинения пищи в пищевод [125]. В то же время связи между степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и растяжимостью его стенок обнаружено не было. Таким образом, данный метод позволяет диагностировать тяжесть структурных изменений стенки пищевода при ЭоЭ, но несостоятелен в оценке воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [125—127].

**Положение 18.** Степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ не коррелирует с выраженностью симптомов заболевания. Для оценки эффективности лечения и контроля за активностью воспалительного процесса необходимо гистологическое исследование биоптатов.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

За последние годы в клиническую практику было введено несколько опросников, нацеленных на выявление связи между выраженностью клинических симптомов и степенью активности ЭоЭ. Однако большинство опросников оказались несостоятельными в оценке активности воспалительного процесса в пищеводе. Так, по данным проспективного мультицентрового исследования, диагностическая ценность опросника, подсчитывающего индекс активности ЭоЭ (Eosinophilic Esophagitis Activity Index; EEAI) на основании информации, полученной от пациента (о консистенции продуктов, вызывающих затруднения при глотании, и вынужденных приемах, например изменении положения тела, запивании пищи водой и т.д., совершаемых для осуществления глот-

ка), оказалась невысока [118, 119]. В связи с этим для оценки активности воспалительного процесса и эффективности лечения по сей день необходимо руководствоваться прежде всего данными ЭГДС с биопсией, а не выраженностью жалоб.

Для оценки качества жизни пациентов с ЭоЭ разработано и валидизировано несколько опросников: опросник выраженности дисфагии (Dysphagia Symptom Questionnaire) у взрослых и шкала симптомов ЭоЭ у детей (Pediatric EoE symptom score; PEES), опросник по оценке качества жизни у взрослых с ЭоЭ (EoE-QoL-A) и у детей (PedsQL) [120—124].

**Положение 19.** Диагноз ЭоЭ не может быть установлен только на основании данных эндоскопического исследования без морфологической верификации.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

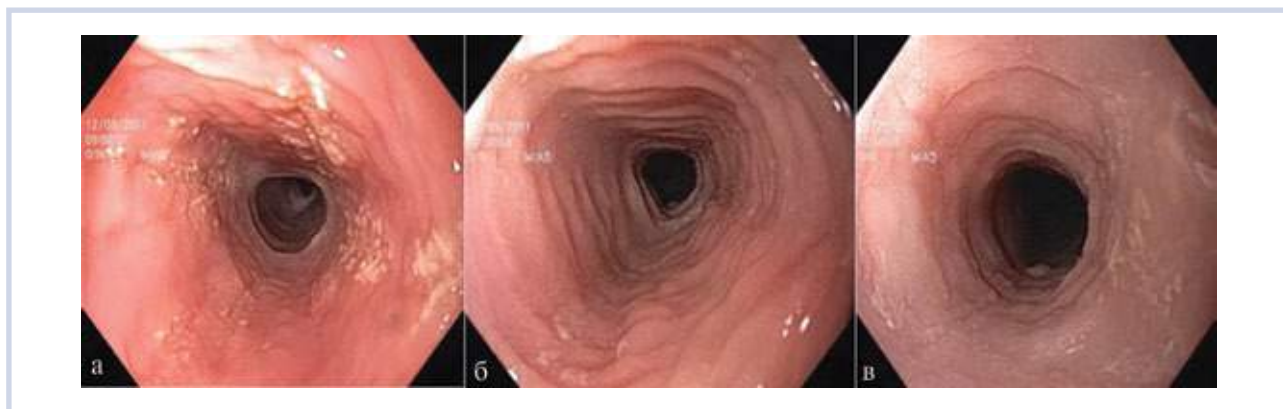
Эндоскопические признаки ЭоЭ включают: отек и обеднение сосудистого рисунка, продольные борозды, множественные концентрические кольца (трахеевидный пищевод), белый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы), ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая оболочка типа «папиросной бумаги»), стриктуры и сужение пищевода (**рис. 1**).

Результаты первого метаанализа, включившего 4678 пациентов с ЭоЭ и 2742 человека из группы контроля, показали невысокую чувствительность и диагностическую ценность ЭГДС в выявлении эзофагального воспаления. Авторы [87] метаанализа также подчеркнули чрезмерную гетерогенность эндоскопических признаков, описываемых в данных исследованиях у больных с ЭоЭ.

С целью повышения информативности ЭГДС в диагностике ЭоЭ, стандартизации методики при оценке степени и характера поражения пищевода была разработана эндоскопическая оценочная система EREFS (сокращение от exudates — экссудат, rings — кольца, edema — отек, furrows — борозды, strictures — стриктуры), описывающая пять главных эндоскопических признаков ЭоЭ [128].

Диагностическая ценность системы EREFS была оценена в проспективном мультицентровом исследовании, показавшем высокую степень согласованности получаемых данных [129]. Кроме того, использование EREFS позволяет успешно устанавливать диагноз ЭоЭ не только опытным, но и обучающимся эндоскопистам [130].

Существуют и другие данные: в двух одноцентровых исследованиях использование оценочной системы EREFS показало противоречивые результаты в отношении установления диагноза и контроля за эффективностью терапии. Таким образом, перед внедрением оценочной системы EREFS в ру-



**Рис. 1.** Эндоскопические особенности ЭоЭ (собственные данные).

а — острое воспаление, отек, белый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы); б — множественные концентрические кольца (трахеевидный пищевод); в — стриктура (диаметр пищевода — 6 мм).

**Fig. 1.** Specific endoscopic features of EoE (original data).

a — acute inflammation, oedema, white exudate, whitish dots/nodosity (eosinophilic microabscesses); b — multiple concentric rings (tracheiform oesophagus); v — stricture (oesophageal diameter — 6 mm).

тинную клиническую практику необходимы дальнейшие крупные мультицентровые исследования по оценке ее диагностической ценности. Очевидно, что на сегодняшний день установление диагноза ЭоЭ и контроль за активностью воспалительного процесса не могут базироваться только на основании данных ЭГДС [129, 131].

### Прогноз заболевания

**Положение 20.** В случае отсутствия лечения ЭоЭ протекает как хроническое заболевание на фоне персистирующего воспалительного процесса в стенке пищевода, постепенно приводящего к формированию стриктур и нарушению функциональной активности пищевода. Адекватная противовоспалительная терапия может остановить прогрессирование процесса.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

Первое 11-летнее проспективное наблюдение за 30 взрослыми больными ЭоЭ показало, что отсутствие противовоспалительной терапии и элиминационных диет в схеме лечения неизбежно приводит к развитию дисфагии и развитию субэпителиального фиброза на фоне персистирующего хронического воспаления слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода [132]. Восемилетнее наблюдение за группой детей из 89 человек также подтвердило хронический рецидивирующий характер течения ЭоЭ [133].

Результаты ретроспективных исследований, в которых проанализированы случаи заболевания у взрослых с уже развившимися стриктурами пищевода вследствие несвоевременно установленного диагноза и позднего начала лечения, показали, что отсут-

ствие противовоспалительной терапии является главным фактором риска фиброза и дисфагии у больных ЭоЭ. При анализе течения заболевания у 200 взрослых швейцарцев было показано, что установление диагноза в течение 2 лет после манифестации заболевания привело к фибротической трансформации пищевода (по данным ЭГДС) у 46,5% больных. В свою очередь 20-летний анамнез ЭоЭ без адекватного лечения был ассоциирован с фиброзом и стриктурами у 87,5% больных ( $p=0,020$ ) [134]. Стриктуры пищевода развивались у 17,2% больных при 2-летнем анамнезе заболевания и у 70,8% при более чем 20-летнем анамнезе без соответствующего лечения ( $p<0,001$ ) [134].

Выявлена связь между длительностью заболевания и степенью сужения диаметра пищевода: у больных с анамнезом заболевания около 15 лет диаметр пищевода не превышает в среднем 1 см, при анамнезе ЭоЭ менее 5 лет просвет пищевода составляет 1,7 см и более [135].

Вышеперечисленные данные дают основания считать ЭоЭ заболеванием, при котором воспалительные изменения стенки пищевода в отсутствие лечения неизбежно приводят к развитию фиброза и стриктур.

К настоящему времени получены предварительные результаты ряда исследований, показывающих возможность предотвращения фибротических изменений стенки пищевода у детей в случае своевременного установления диагноза и назначения адекватной противовоспалительной терапии [136–139].

**Положение 21.** ЭоЭ значительно снижает качество жизни пациентов, влияя на их социальную активность, психологический статус.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

В связи с затруднениями при приеме пищи, необходимостью придерживаться строгих диетических ограничений у детей с ЭоЭ выражено снижено качество жизни: они страдают повышенной тревожностью, депрессией, бессонницей, указывают на трудности адаптации в школьных коллективах [140, 141].

У взрослых пациентов заболевание, как правило, не оказывает влияния на физическую активность и работоспособность, а снижение качества жизни обусловлено в первую очередь психологическим дискомфортом. Повышенная тревожность взрослых больных ЭоЭ связана со страхом, связанным с возможными осложнениями и неблагоприятным исходом заболевания, его неизлечимостью, необходимостью пожизненного приема медикаментов и строгих диетических ограничений, затруднениями в процессе проглатывания пищи, нарушающими социальные контакты (невозможность приема пищи в присутствии незнакомых людей) [142].

**Положение 22.** ЭоЭ не является предраковым заболеванием.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

На сегодняшний день не зафиксировано ни одного случая развития рака пищевода у больных ЭоЭ. В проспективном наблюдении ЭоЭ длительностью 5—24 года (в среднем 13,5 года) у 13 взрослых больных ни у одного из них не развилась дисплазия или карцинома пищевода [151]. Тем не менее опубликованы результаты нескольких работ, в которых показана возможная связь эозинофилии пищевода с повышенным риском рака пищевода: эозинофилия пищевода описана у больных с пищеводом Барретта, эозинофильное воспаление может сопутствовать новообразованиям пищевода [143—150]. В исследовании по изучению экспрессии маркеров пролиферации в слизистой оболочке пищевода у детей, больных ЭоЭ, удалось показать гиперэкспрессию генов *p53* и *Ki-67*. Однако описанные изменения не были ассоциированы с развитием дисплазии и быстро нивелировались на фоне медикаментозной терапии [152].

### Лечение эозинофильного эзофагита

**Положение 23.** ИПП эффективны у значительной доли больных ЭоЭ в индукции клинической и гистологической ремиссии.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%.**

В период 2006—2010 гг. были опубликованы результаты целой серии ретроспективных наблюдений, подтверждающих развитие клинико-гистологической ремиссии у больных ЭоЭ на фоне приема ИПП [153, 154]. В 2011 г. данные первого проспективного исследования также убедительно показали достижение гистологической ремиссии у 50% больных ЭоЭ по-

сле 8-недельного курса терапии ИПП. При более детальном рассмотрении результатов исследования оказалось, что наибольший эффект при лечении ИПП наблюдали у больных с патологической экспозицией соляной кислоты в пищеводе (по данным суточной рН-метрии) — до 80% таких пациентов ответили на терапию ИПП разрешением эозинофилии и купированием клинической симптоматики. При отсутствии патологических гастроэзофагеальных рефлюксов улучшение на фоне терапии ИПП наблюдали у 33% больных [10].

Результаты последующих рандомизированных контролируемых проспективных исследований показали возможность достижения ремиссии на фоне приема ИПП у 33—36% больных ЭоЭ (если за критерий гистологической ремиссии принималось менее 5 эозинофилов в поле зрения) и у 50—57% (менее 15 эозинофилов в поле зрения) [12, 13, 155, 156].

В первой обзорной статье (2013), посвященной ответу на терапию ИПП при ЭоЭ, указано, что антисекреторная терапия наиболее эффективна у пациентов с патологически высоким уровнем экспозиции кислоты в пищеводе, подтвержденным данными суточной рН-метрии. Достижение ремиссии на фоне терапии ИПП наблюдалось у таких больных в 70% случаев по сравнению с 29% пациентов с нормальными показателями рН-метрии ( $p < 0,001$ ) [157].

В проспективном исследовании, проведенном в детской популяции, показана возможность достижения гистологической ремиссии при лечении ИПП у 47% пациентов [158]. Авторы [159] недавно проведенного систематического обзора с метаанализом, включившим 33 исследования (619 пациентов с ЭоЭ), также продемонстрировали эффективность ИПП в достижении гистологической ремиссии (менее 15 эозинофилов) у 50,5% (95% ДИ 42,2—58,7) больных и клиническое улучшение у 60,8% (95% ДИ 48,38—72,2). В этой работе было показано, что эффективность ИПП не зависит от возраста, дизайна исследования, применяемого препарата. Наибольший эффект наблюдали при приеме ИПП 2 раза в сутки и у пациентов с сопутствующей ГЭРБ.

На сегодняшний день в терапии больных ЭоЭ рекомендовано применение 20—40 мг омепразола дважды в день или эквивалентных доз других ИПП.

**Положение 24.** У большинства пациентов, ответивших на терапию ИПП возникновением гистологической и клинической ремиссии, ИПП могут эффективно использоваться для поддерживающей терапии ЭоЭ.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

При прекращении медикаментозной терапии ЭоЭ рецидив (возникновение клинической симптоматики и активизация эозинофильного воспаления)

Таблица 3. Дозы топических кортикостероидов для индукции и поддержания ремиссии у больных ЭоЭ

Лекарственный препарат	Целевая популяция	Доза для индукции ремиссии	Доза для поддерживающей терапии
Флутиказона пропионат, мкг/сут	Дети	880—1760	440—880
	Взрослые	1760	880—1760
Будесонид, мг/сут	Дети	1—2	1
	Взрослые	2—4	2

возникает в среднем через 3—6 мес. К настоящему времени накоплено недостаточно данных о длительности терапии и дозах ИПП, необходимых для поддержания ремиссии.

Рекомендовано постепенное снижение дозы ИПП до достижения минимально эффективной дозировки для каждого конкретного пациента [160]. Данная рекомендация основана на упомянутом выше проспективном наблюдении за детьми с ЭоЭ, в котором клинико-гистологическая ремиссия сохранялась у 78% детей на фоне низкой дозы ИПП в течение всего рассматриваемого периода (1 год) [158].

Кроме того, в крупном мультицентровом исследовании (75 взрослых) у 73% больных удавалось поддерживать ремиссию, используя минимальные дозы ИПП. Среди пациентов с рецидивом на фоне малых доз ИПП повышение дозы приводило к купированию симптоматики и нормализации гистологической картины [161].

Требуются дополнительные более длительные исследования о дозах и длительности терапии ИПП для поддержания ремиссии ЭоЭ.

**Положение 25.** Применение системных кортикостероидов для лечения ЭоЭ у взрослых не рекомендовано.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 93%.**

В рандомизированном клиническом исследовании, сравнившим эффективность и безопасность преднизолона в дозе 1 мг/кг 2 раза в день и топического применения флутиказона пропионата (впрыск—глоток: 2 впрыска 4 раза в день; 110 мкг на впрыск для детей 1—10 лет и 220 мкг для детей старше 10 лет) в течение 12 нед было показано, что оба препарата были одинаково эффективны в достижении клинической и гистологической ремиссии. Однако системные побочные эффекты, такие как повышение аппетита, увеличение массы тела, кушингоид, развивались у 40% больных, принимавших преднизолон. В то же время лечение топическими стероидами сопровождалось лишь кандидозом пищевода у 15% больных [162].

**Положение 26.** Топические кортикостероиды эффективны в индукции ремиссии у больных ЭоЭ, независимо от возраста.

**Уровень доказательности: высокий. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

Данные, полученные в 11 рандомизированных исследованиях, а также выводы нескольких систематических обзоров и метаанализов доказывают эффективность топических стероидов в индукции гистологической ремиссии у больных ЭоЭ, независимо от их возраста [108, 155, 156, 162—173].

Значительная вариабельность дизайна указанных выше исследований (критерии включения, используемые препараты — флутиказон/будесонид; режим дозирования, длительность терапии от 2 до 12 нед; лекарственная форма препаратов — аэрозоль или густая суспензия; критерии гистологической ремиссии — 1—20 эозинофилов в поле зрения микроскопа) затрудняет сравнительный анализ данных. Тем не менее на сегодняшний день существуют рекомендации, указывающие на предпочтительные к использованию препараты и их дозировку (табл. 3).

При использовании аэрозоля флутиказона пациент должен быть проинструктирован о необходимости делать впрыск и глоток, задерживая дыхание.

Перед применением будесонида необходимо приготовить густую суспензию путем смешивания 1—2 мг будесонида с 5 мг сукралозы. Доза будесонида у детей должна корректироваться с учетом массы тела и возраста.

В течение 30—60 мин после применения топических стероидов важно воздержаться от приема пищи и жидкостей во избежание удаления лекарственного препарата со слизистой оболочки пищевода.

Особую важность в повышении эффективности лечения играет лекарственная форма препарата, обеспечивающая наиболее продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с действующим веществом [167]. В исследовании E. Dellon и соавт. [167] при лечении будесонидом в дозе 1 мг в течение 8 нед удалось достичь гистологической ремиссии у 64% больных, использовавших лекарственный препарат в виде густого сиропа и лишь у 27% больных, применявших небулайзер. Объясняется это более длительной аппликацией сиропа (по сравнению с аэрозолем) будесонида на слизистой оболочке дистального отдела пищевода (что было доказано с помощью скинтиграфии).

К настоящему времени закончились клинические испытания новой лекарственной формы будесонида, разработанной специально для больных ЭоЭ и представленной таблетками для рассасывания во рту



(Jorgeza, «Dr. Falk Pharma GmbH»). Каждая таблетка содержит 1 мг будесонида, суточная доза составляет 2 мг. Рассасывать таблетку следует после еды, в течение 2 мин и более. После приема таблетки не рекомендуют принимать пищу и пить. Длительность приема препарата составляет 6 нед, при отсутствии адекватного ответа на терапию возможно продолжение приема до 12 нед. Будесонид в виде таблеток для рассасывания разрешен к применению с 18-летнего возраста.

К сожалению, достаточно высокая эффективность топических стероидов в купировании эозинофильного воспаления слабо коррелирует с улучшением клинической симптоматики у больных. В нескольких рандомизированных исследованиях и метаанализах показано, что в отношении купирования симптомов ЭоЭ топические кортикостероиды не превышают эффективность плацебо и уступают ИПП [155, 163—165, 168, 169, 172, 173].

**Положение 27.** Поддерживающая терапия топическими стероидами эффективна у части больных ЭоЭ, достигших индукции ремиссии на фоне данных препаратов.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

В единственном существующем на сегодняшний день рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности длительной поддерживающей терапии ЭоЭ топическими стероидами среди 28 взрослых больных, получавших в течение 50 нед будесонид 0,5 мг или плацебо, показаны неоднозначные результаты [174]. Лишь у 36% больных, принимавших будесонид, к концу исследования удалось поддержать гистологическую ремиссию с количеством эозинофилов менее 5 в поле зрения, тогда как в группе плацебо рецидив заболевания наблюдался у всех пациентов.

Аналогичное исследование среди детей, достигших гистологической ремиссии (менее 1 эозинофила в поле зрения микроскопа высокого разрешения) на фоне применения высоких доз флутиказона (1760 мкг/сут) показано, что продолжение приема половинной дозы препарата позволяет поддерживать ремиссию у 73% больных детей [168].

**Положение 28.** Топические стероиды отличаются достаточно высоким профилем безопасности. Доказанным побочным эффектом их применения является развитие кандидоза пищевода у 10% больных.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

В проведенных плацебо-контролируемых исследованиях не удалось выявить статистически значимых различий в частоте развития кандидоза пищевода у больных с ЭоЭ, принимающих топические стероиды и плацебо. Так, кандидоз пищевода раз-

вивался у 5—26% больных на фоне кратковременной терапии полными дозами кортикостероидов/плацебо и у 0—5% при длительной поддерживающей терапии [108, 155, 162, 163, 165—167, 169, 174]. Как правило, кандидоз пищевода протекал бессимптомно и был случайной находкой при плановых эндоскопических исследованиях.

Терапию кандидоза пищевода проводят нистатином или флуконазолом *per os*. Различий в частоте развития кандидоза в зависимости от применяемой лекарственной формы (небулайзер или густая суспензия) выявлено не было [167].

Согласно данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований [173], оценившего применение топических кортикостероидов у больных ЭоЭ, число лиц, которых необходимо пролечить, чтобы у одного из них развился кандидоз (NNT), составило 9. Ни в одном из включенных в метаанализ исследований серьезных побочных эффектов зафиксировано не было.

Тем не менее существуют некоторые опасения, касающиеся возможного влияния заглатываемых топических стероидов на секрецию эндогенного кортизола, особенно у детей.

В ряде работ показано угнетающее действие экзогенных топических стероидов на функцию коры надпочечников и уровень сывороточного кортизола. В одном из наблюдательных исследований прием флутиказона пропионата в дозе 220—880 мкг/сут или будесонида в дозе 0,5—1 мг/сут в течение 8—43 нед не оказывал влияния на уровень сывороточного кортизола [175]. По другим данным [176], при применении флутиказона пропионата в дозе более 440 мкг/сут в течение 6 мес и более у 10% детей наблюдалось снижение функциональной активности коры надпочечников и секреции кортизола.

Еще в одном исследовании [177], проведенном среди детей, принимавших будесонид, показан субоптимальный уровень сывороточного кортизола у 43% больных вне зависимости от длительности лечения.

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, пациентам детского возраста, принимающим высокие дозы топических стероидов, рекомендовано мониторирование уровня сывороточного кортизола для предотвращения развития надпочечниковой недостаточности.

**Положение 29.** Элементарная диета (аминокислотная смесь) приводит к гистологической ремиссии у 90% больных ЭоЭ детского и взрослого возраста. Элементарная диета применяется для лечения больных ЭоЭ только в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

Элементарная диета включает специально приготовленные аминокислотные смеси с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Первые доказательства высокой эффективности элементарной диеты были получены на 10 больных детях с выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, не разрешающейся на фоне медикаментозной терапии [64]. В данном исследовании элементарная диета в течение 6 нед позволила достичь гистологической ремиссии у 8 из 10 детей, у 2 больных наблюдалось выраженное улучшение клинической картины и снижение степени эозинофильного воспаления. Результаты последующих работ, оценивших целесообразность применения элементарной диеты у больных ЭоЭ, показали ее высокую эффективность независимо от возраста пациентов [57, 178—181].

Авторы метаанализа нескольких наблюдательных исследований [182], оценивших эффективность различных диетических режимов при ЭоЭ, установили, что применение элементарной диеты приводит к достижению гистологической ремиссии у 90,8% (95% ДИ 84,7—95,5) больных ЭоЭ.

Столь высокая эффективность элементарной диеты, к сожалению, омрачается рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов. Так, плохо переносимый вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем  $1/3$  взрослых отказываются от диеты в течение 4 нед [57, 181].

Необходимость полного отказа от приема общепринятой пищи вызывает значительный моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию, выраженное снижение качества жизни (особенно у детей). Крайне высокая стоимость элементарной диеты также является значимым фактором, приводящим в конечном итоге к отказу от ее длительного применения, несмотря на хороший клинико-гистологический результат [183, 184].

Таким образом, реалии применения аминокислотных смесей в качестве лечебной тактики при ЭоЭ таковы, что использоваться они могут главным образом у грудных детей с выраженными клиническими симптомами и эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, не разрешающимися на фоне медикаментозной терапии.

**Положение 30.** Элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования, способствует индукции гистологической ремиссии менее чем у  $1/3$  взрослых больных ЭоЭ. Элиминационная диета у детей несколько более эффективна.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

Элиминационную диету составляют индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы). Из рациона больного при элиминационной диете исключают продукты-аллергены (в среднем около 5 продуктов — орехи, молочные продукты, яйца, морепродукты и т.д.).

Первые исследования, направленные на оценку эффективности элиминационной диеты в детской популяции, показали достаточно хорошие результаты: достижение клинико-гистологической ремиссии у 49—53% детей с ЭоЭ [185, 186]. Однако в последующих работах получены гораздо менее обнадеживающие показатели эффективности элиминационной диеты [187—189]. В упомянутом выше метаанализе [182] продемонстрирована возможность достижения ремиссии лишь у 45,5% (95% ДИ 35,4—55,7%) больных с ЭоЭ, причем эффективность данного терапевтического подхода у взрослых больных была гораздо ниже, чем у детей.

**Положение 31.** Кожные аллергологические тесты обладают низкой диагностической ценностью в выявлении продуктов-триггеров ЭоЭ.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

Кожный скарификационный аллергологический тест направлен на выявление аллергических реакций немедленного типа, опосредованных IgE. Кожный аппликационный тест призван предсказать вероятность развития клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Как показали данные многочисленных исследований, прогностическая ценность положительного результата кожного скарификационного теста в выявлении продуктов-триггеров пищевой аллергии у детей достаточно высока и составляет 26,3—86,3% в зависимости от пищи (в среднем 47%). Прогностическая ценность отрицательного результата скарификационного теста у детей для большинства продуктов составляет более 90%, за исключением яиц, пшеницы и сои (79—90%), молока (30%).

Прогностическая ценность положительного результата кожного аппликационного теста варьирует от 12 до 86,2% (в среднем 44%). Прогностическая ценность отрицательного результата составляет более 90%, за исключением молока (31%) [186].

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата кожных аллергологических тестов означает, что отсутствие кожной реакции на аллерген в ходе скарификационного или аппликационного теста с вероятностью до 90% исключает возникновение IgE- или клеточно-опосредованной аллергической реакции на данный продукт питания.

Использование сразу двух подвидов кожного алергологического тестирования (скарификационно-го и аппликационного тестов) повышает их диагностическую ценность (до 65—95%), исключение составляют молоко и свинина (50%) [180].

К сожалению, при исследовании диагностической ценности данных тестов у больных с ЭоЭ оказалось, что они обладают очень невысокой прогностической ценностью в отношении продуктов питания, вызывающих активацию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода у конкретных больных. Объясняется это прежде всего тем, что патогенез ЭоЭ не связан с реакциями гиперчувствительности немедленного типа и гиперпродукцией IgE, в связи с чем исследование уровня сывороточного IgE или проведение скарификационных тестов при ЭоЭ практически не обосновано [190].

Более того, все больше данных свидетельствует о том, что ЭоЭ является IgG4-ассоциированным заболеванием, что еще больше ставит под сомнение целесообразность диет, основанных на кожных тестах [191—194].

**Положение 32.** Эмпирическая диета, основанная на исключении шести продуктов питания из рациона больных ЭоЭ, приводит к индукции ремиссии у 75% пациентов независимо от их возраста.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

Эмпирическая диета с исключением шести продуктов была разработана в 2006 г. в связи с неудовлетворительной эффективностью элиминационной диеты и крайне низкой приверженностью больных к элементной диете.

Изначально в основу данного диетического режима были положены сведения о продуктах питания, наиболее часто вызывавших аллергические реакции в детской популяции Чикаго (США): белок коровьего молока, пшеница, яйца, соя, арахис и лесной орех, рыба, морепродукты. Результаты первого исследования, оценившего эффективность эмпирической диеты у больных ЭоЭ, были превосходны: гистологическая ремиссия на фоне пищевых ограничений (без медикаментозной терапии) была достигнута у 74% детей [179]. В дальнейшем сходные результаты были получены и в множестве других работ [68, 69, 180, 188]. Более того, авторы метаанализа, рассмотрев эффективность диетических режимов при ЭоЭ, сообщили, что гистологическая ремиссия на фоне эмпирической диеты с исключением шести продуктов наступает в среднем у 72% пациентов (95% ДИ 66—78) независимо от их возраста [182].

**Положение 33.** Эмпирическая диета, основанная на исключении четырех продуктов питания из рациона больных ЭоЭ, эффективна у 50%, диета с исклю-

чением двух продуктов (молоко и глютен) — у 40% пациентов.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

При детальном рассмотрении эмпирическая диета с исключением шести продуктов оказалась не лишена серьезных недостатков: значительные диетические ограничения и необходимость частых повторных эндоскопических вмешательств при введении в рацион хотя бы одного из запрещенных продуктов [182]. Постепенно в попытках уйти от столь строгого режима питания и расширить рацион (путем введения одного из продуктов и эндоскопического контроля за возникшими на фоне его введения изменениями в слизистой оболочке) было выявлено, что у большинства пациентов с ЭоЭ (65—85%) триггерами рецидива были один-два продукта [68, 69, 195, 196]. Наиболее часто эозинофильное воспаление индуцировалось у больных ЭоЭ после возобновления употребления в пищу коровьего молока, пшеницы, яиц, сои/бобовых, тогда как роль орехов, рыбы и морепродуктов оказалась не столь значительной. На основании полученных данных была разработана новая эмпирическая диета с исключением четырех продуктов: коровьего молока, пшеницы, яиц, сои и бобовых [196].

В дальнейшем, в проспективном мультицентровом исследовании по оценке эффективности диеты с исключением четырех продуктов среди взрослых показално достижение ремиссии у 54% больных ЭоЭ [196]. В исследовании детской популяции показаны еще более обнадеживающие результаты: ремиссия наблюдалась у 71% больных [197]. Важно, что в обеих работах коровье молоко оказалось наиболее частым триггером (особенно у детей) активации эозинофильного воспаления в пищеводе. Интересно, что взрослые чаще всего реагировали на коровье молоко или пшеницу, или на оба продукта одновременно, тогда как у 74% детей триггером оказался лишь один продукт (чаще всего коровье молоко) [197, 198]. Исключение коровьего молока из рациона приводило к гистологической ремиссии у 61—65% больных детей [199, 200].

В настоящее время широко дискутируется вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение одного или двух продуктов (молоко, пшеница) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у пациентов, не достигших гистологической ремиссии на фоне более либеральной диеты.

Ступенчатый подход к диетическим ограничениям у больных ЭоЭ уже оценен в клиническом исследовании, обнадеживающие результаты опубликованы в 2016 г.: исключение коровьего молока и глютеинсодержащих злаков сопряжено с ремиссией у 40% больных. У пациентов, не достигших ремиссии на

фоне такого режима, в последующем исключались из рациона четыре продукта (ремиссия у 52%). Далее, в случае неудачи, вводилась диета с ограничением шести продуктов (ремиссия у 65%) [201].

**Положение 34.** Длительное соблюдение диеты (с исключением продуктов-триггеров) позволяет без медикаментозной терапии поддерживать гистологическую и клиническую ремиссию.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

Известны лишь два исследования, оценивших эффективность длительных диетических ограничений в поддержании ремиссии ЭоЭ. Данные, полученные в 3-летнем наблюдении за больными ЭоЭ, полностью исключившими из рациона продукты-триггеры, убедительно показали сохранение гистологической ремиссии на протяжении всего периода наблюдения [68, 69]. В 4-летнем наблюдении за пятью больными детьми также показано, что исключение продуктов-антигенов крайне эффективно в поддержании гистологической ремиссии, тогда как повторное введение данных веществ в рацион приводит к рецидиву эозинофильного воспаления в пищеводе у большинства детей [195].

**Положение 35.** Эндоскопическая дилатация при стриктурах и/или стенозе пищевода приводит к облегчению клинической симптоматики у  $\frac{3}{4}$  пациентов с дисфагией, не влияя при этом на выраженность воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.

**Уровень доказательности: умеренный. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

Авторы метаанализа девяти исследований (525 взрослых больных ЭоЭ, 992 дилатации пищевода) показали облегчение/разрешение дисфагии после дилатации пищевода у 75% (95% ДИ 58–93%) пациентов [202]. Средний диаметр пищевода после процедуры дилатации составил 13 мм [203–206]. Применение дилатации пищевода значительно облегчает проявление дисфагии у детей с пищеводными стриктурами, если ранее проводимая медикаментозная терапия не была успешной.

**Положение 36.** Риск перфорации пищевода при эндоскопической дилатации стриктур пищевода у больных ЭоЭ составляет менее 1%.

**Уровень доказательности: умеренный. Согласие участников: 100%.**

Согласно данным систематического обзора литературы, посвященного анализу осложнений (перфорации, смерть, кровотечения, загрудинная боль) эндоскопической дилатации пищевода [202], 992 процедуры дилатации осложнились тремя случаями перфорации (0,3%) и одним кровотечением (0,1%). Жалобы на загрудинную боль предъявляли треть боль-

ных в первые дни после дилатации пищевода и лишь 2% в отдаленный постоперационный период.

**Положение 37.** ИПП, диетические ограничения и топические стероиды являются терапией первой линии в лечении больных ЭоЭ. Тактика лечения зависит от предпочтений пациента и может быть изменена впоследствии. Эффективность лечения следует оценивать эндоскопически через 6–12 нед после начала терапии. Эндоскопическая дилатация пищевода должна проводиться пациентам с дисфагией и эпизодами вклинивания пищи в пищевод независимо от типа применяемой базисной терапии.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная. Согласие участников: 100%.**

ЭоЭ — хроническое иммуновоспалительное прогрессирующее заболевание, которое в отсутствие адекватного лечения неизбежно приводит к развитию стриктур/стеноза пищевода. Жалобы, обусловленные воспалительными изменениями в слизистой оболочке пищевода, могут быть успешно купированы медикаментозной терапией или диетой. Фиброзные изменения стенки, приводящие к тяжелой дисфагии, подлежат обязательному эндоскопическому лечению.

Эффективность медикаментозной терапии и диетических режимов должна быть обязательно оценена через 6–12 нед после начала лечения, путем ЭГДС с биопсией.

Окончательное решение о необходимости эндоскопической дилатации рекомендуется проводить пациентам со стриктурами и стенозом пищевода (при диаметре пищевода менее 13 мм) после пробного курса медикаментозной терапии.

Эндоскопическая дилатация пищевода не может быть единственным лечебным мероприятием у больных с ЭоЭ, она должна проводиться на фоне базисной противовоспалительной терапии ИПП или топическими кортикостероидами.

Эндоскопическая дилатация не оказывает влияния на иммуновоспалительный процесс в слизистой оболочке, данная процедура призвана лишь снизить выраженность клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода.

Алгоритм лечения больных с ЭоЭ представлен на рис. 2.

До 50% больных с ЭоЭ отвечают на терапию ИПП возникновением клинической и гистологической ремиссии (менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). На сегодняшний день ИПП рассматривают как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топическими стероидами), безопасностью.





Рис. 2. Алгоритм лечения больных с ЭоЭ.

Fig. 2. Algorithm for the treatment of patients presenting with EoE.

Решение о выборе метода лечения рекомендовано принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны альтернативных методов лечения (топические стероиды, эмпирическая диета).

Топические стероиды и диета являются терапией выбора для пациентов, не достигших ремиссии на фоне приема ИПП. В данном случае решение о тактике лечения должно приниматься исходя из возраста пациента, выраженности симптомов и тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода. Известно, что дети и подростки с трудом придерживаются диетических ограничений, в связи с чем более рациональным для них будет назначение топических кортикостероидов. Справедливо это и для пациентов с тяжелыми симптомами заболевания, у которых диетические ограничения скорее всего будут неэффективны.

Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении побочных эффектов и пр.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПП не исключает эффективности топических стероидов или диеты и наоборот [207, 208].

**Положение 38.** Азатиоприн и 6-меркаптопурин могут быть эффективны в индукции и поддержании ремиссии у незначительной доли больных ЭоЭ.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: слабая. Согласие участников: 100%.**

В литературе [209] описаны лишь 3 случая стероид-резистентного течения ЭоЭ, при котором назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина привело к индукции и поддержанию ремиссии.

**Положение 39.** Кромогликат натрия и антигистаминные препараты не оказывают влияния на степень эозинофилии в пищеводе и выраженность симптомов ЭоЭ.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

**Положение 40.** Недостаточно данных, подтверждающих эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов и монтелукаста в лечении больных ЭоЭ.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

**Положение 41.** Первое поколение антагонистов молекулы, гомологичной хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемой в Т-хелперах 2-го типа

(CRTN2), обладает умеренной эффективностью в индукции клинической и гистологической ремиссии ЭоЭ.

**Уровень доказательности: высокий. Степень рекомендации: слабая (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

Антигистаминные препараты, с успехом используемые в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы, оказались абсолютно несостоятельными в купировании симптомов и влиянии на выраженность эозинофильного воспаления в пищеводе больных ЭоЭ [210, 211].

Еще один препарат, препятствующий дегрануляции тучных клеток (мастоцитов), — кромогликат натрия также показал свою неэффективность при лечении 14 больных ЭоЭ детей, несмотря на доказанную роль мастоцитов в патогенезе ЭоЭ [57].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов D4 (montelukast), используемый в высоких дозах (10–100 мг) у взрослых и стандартных дозах у детей, приводил к некоторому клиническому улучшению, однако гистологической ремиссии на фоне приема монтелукаста достигнуть не удалось [212, 213]. В рандомизированном контролируемом исследовании эффективность монтелукаста в поддержании ремиссии (индуцированной приемом системных кортикостероидов в дозе 20 мг/сут) была сопоставима с плацебо [214]. В серии проспективных наблюдений за взрослыми больными, у которых ремиссия была достигнута на фоне применения топических стероидов, применение монтелукаста в качестве поддерживающей терапии привело к рецидиву эозинофильного воспаления в течение 3-месячного периода [215].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по лечению 26 взрослых больных ЭоЭ с применением селективного антагониста CRTN2 (препарат OC000459 100 мг 2 раза в сутки в течение 8 нед) было показано значительное улучшение клинической симптоматики и снижение степени эозинофильной инфильтрации, однако полной гистологической ремиссии достичь не удалось [216].

**Положение 42.** Антитела к ИЛ-5 меполизумаб (mepolizumab) и реслизумаб (reslizumab) уменьшают эозинофильную инфильтрацию в слизистой оболочке пищевода, не влияя на выраженность клинических симптомов ЭоЭ.

**Уровень доказательности: высокий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

**Положение 43.** Антитела к ИЛ-13 (QAX576) значительно уменьшают эозинофильную инфильтрацию в слизистой оболочке пищевода, не влияя на выраженность клинических симптомов ЭоЭ.

**Уровень доказательности: высокий. Степень рекомендации: слабая (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

**Положение 44.** Антитела к IgE омализумаб (omalizumab) неэффективны в отношении купирования клинической симптоматики и разрешения эозинофилии пищевода.

**Уровень доказательности: высокий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

**Положение 45.** Антитела к фактору некроза опухоли альфа инфликсимаб (infliximab) неэффективны в отношении купирования клинической симптоматики и разрешения эозинофилии пищевода.

**Уровень доказательности: низкий. Степень рекомендации: сильная (к неприменению). Согласие участников: 100%.**

Эффективность моноклональных антител к ИЛ-5 при ЭоЭ была оценена в трех рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, включавших больных детей, подростков и взрослых [216–218]. Во всех трех исследованиях было показано значительное снижение степени эозинофильной инфильтрации, однако гистологической ремиссии достичь не удалось.

Антитела к ИЛ-13 в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании также показали недостаточную эффективность, снижая число эозинофилов в слизистой оболочке пищевода в среднем на 60% и практически не влияя на симптомы заболевания [219].

Антитела к IgE в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании показали полную несостоятельность (эффективность сопоставима с плацебо) как в купировании симптомов, так и в отношении влияния на степень эозинофилии в слизистой оболочке пищевода [220, 221].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Landers R, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298-1301.
- Attwood SE, Smyrk TC and Demeester TRJJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109-116.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;124:1419-1429.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-1363.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:107-118. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.71>
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
- Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524-531. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310991>
- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:110-117. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019>
- Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:300-307. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04922.x>
- Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1312-1319. <https://doi.org/10.1111/apt.12513>
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;108:1854-1860. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.363>
- Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:603-608. <https://doi.org/10.1111/apt.12636>
- Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:955-965. <https://doi.org/10.1111/apt.12914>
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:2015-2022. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.019>
- Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, et al. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:231-238. <https://doi.org/10.1111/apt.13258>
- Van Rhijn BD, Weijnenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1815-1823. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.037>
- Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:187-197. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.043>
- Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7(11):50037. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050037>
- Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62:824-832. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302250>
- Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1203-1204. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.167>
- Krurup AL, Villadsen GE, Mejlgard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:273-281. <https://doi.org/10.3109/00365520903469931>
- Sayej WN, Patel R, Baker RD, et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49:393-399. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819c4b3e>
- Pentiu S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:152-160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31817f0197>
- Molina-Infante J, van Rhijn BD. Interactions between gastro-oesophageal reflux disease and eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:749-758. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.06.009>
- Levine J, Lai J, Edelman M, et al. Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108:363-366. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.02.024>
- Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25:208-212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835a4c95>
- 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;128:1349-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.013>
- Straumann A, Simon H-U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:418-419.

31. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: a population-based study. *Allergy*. 2015;70:1633–1639. <https://doi.org/10.1111/all.12733>
32. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1055–1061. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023>
33. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:589–596. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.008>
34. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *New England J Med*. 2004;351:940–941.
35. Syed AN, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:950–958. <https://doi.org/10.1111/apt.12053>
36. Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, et al. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:96. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-96>
37. Maradey-Romero C, Prakash R, Lewis S, et al. The 2011–2014 prevalence of eosinophilic oesophagitis in the elderly amongst 10 million patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1016–1022. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>
38. Prakash R, Maradey C, Fass R. Eosinophilic esophagitis is much less common than previously thought: a large nationwide database study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:33. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>
39. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:662–670. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
40. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:72–80. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318291fee2>
41. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>
42. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:420–426. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009>
43. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:28–31. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0706-z>
44. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011;43:204–208. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.08.002>
45. Salem SB, Kushner Y, Marcus V, et al. The potential impact of contemporary developments in the management of patients with gastroesophageal reflux disease undergoing an initial gastroscopy. *Can J Gastroenterol*. 2009;23:99–104.
46. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>
47. Sá CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. Brazil; 2011;66:557–561.
48. Achem SR, Almansa C, Krishna M, et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1194–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04652.x>
49. Ricker J, McNear S, Cassidy T, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4:27–35. <https://doi.org/10.1177/1756283X10384172>
50. Savarino E, Tolone S, Caccaro R, et al. Clinical, endoscopic, histological and radiological characteristics of Italian patients with eosinophilic oesophagitis. *Dig Liver Dis*. 2015;47:1033–1038. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.013>
51. Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, et al. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2011;74:985–991. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029>
52. Desai TK, Stecevic V, Chang C-H, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:795–801.
53. Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:356–361.
54. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52:43–46. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>
55. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, et al. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:662–669.
56. Kapel RC, Miller JK, Torres C, et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*. 2008;134:1316–1321.
57. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1198–1206.
58. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:30–36.
59. Castro Jimenez A, Gomez Torrijos E, Garcia Rodriguez R, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42:407–414. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.04.004>
60. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil*. 2013;25:47–52. <https://doi.org/10.1111/nmo.12009>
61. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1084–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.021>
62. Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:160–165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.037>
63. González-Cervera J; Arias Á; Redondo-González O; et al. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol*. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.006>
64. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. 1995;109:1503–1512.



65. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:828-833.
66. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: Treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:264-268.
67. Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1090-1092.
68. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142:1451-1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.001>
69. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-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;131:797-804. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.664>
70. Ludvigsson JF, Aro P, Walker MM, et al. Celiac disease, eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease, an adult population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:808-814. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.792389>
71. Lucendo AJ, Arias A, Perez-Martinez I, et al. Adult patients with eosinophilic esophagitis do not show an increased frequency of the HLA-DQ2/DQ8 genotypes predisposing to celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1107-1111. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1383-2>
72. Dobbins JW, Sheahan DG BJ. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology.* 1977;72:1312-1316.
73. Ko HM, Morotti RA, Yershov O, et al. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1277-1285. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.166>
74. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *РЖГГК.* 2012;1:71-81. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Kaibysheva VO, Ivanova EV, Fedorov ED. Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisaniye sobstvennogo nablyudeniya. *RZhGGK.* 2012;1:71-81. (In Russ.)].
75. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1305-1313.
76. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:3-12.
77. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc.* 2003;58:516-522.
78. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, et al. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med.* 2015;128:196-199. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.007>
79. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:313-319.
80. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:716-721.
81. Peery AF, Cao H, Dominik R, et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:475-480. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.026>
82. Dellon ES, Speck O, Woodward K. The patchy nature of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis: Insights from pathology samples from a clinical trial. *Gastroenterology.* 2012;142(Suppl):S-1129. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)61626-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)61626-6)
83. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:798-800. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.009>
84. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc.* 1997;45:485-489.
85. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:835-838.
86. Straumann A, Spichtin H-P, Bucher KA, et al. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion.* 2004;70:109-116.
87. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:988-996. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
88. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2300-2313.
89. Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES. Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:1373-1382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04476.x>
90. Sperry SLW, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:824-832. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.10>
91. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, et al. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:801-805.
92. Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont A-L. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134:815-825. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.6.815>
93. Fiocca R, Mastracci L, Engström C, et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1015-1023. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.631>
94. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:435-442.
95. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2006;19:90-96.
96. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol.* 2015;28:383-390. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.110>
97. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, et al. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology.* 2008;53:676-684.
98. Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:749-755.
99. Aceves SS. Tissue remodeling in patients with eosinophilic esophagitis: what lies beneath the surface? *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1047-1049. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.026>

100. Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:264-271. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.412>
101. Saffari H, Hoffman LH, Peterson KA, et al. Electron microscopy elucidates eosinophil degranulation patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1728-1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.024>
102. Capocelli KE, Fernando SD, Menard-Katcher C, et al. Ultrastructural features of eosinophilic oesophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol.* 2015;68:51-56. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202586>
103. Ravelli A, Villanacci V, Cadei M, et al. Dilated intercellular spaces in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59:589-593. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000491>
104. Simon D, Radonjic-Hosli S, Straumann A, et al. Active eosinophilic esophagitis is characterized by epithelial barrier defects and eosinophil extracellular trap formation. *Allergy.* 2015;70:443-452. <https://doi.org/10.1111/all.12570>
105. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuk S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 2017 1;30(3):1-8. <https://doi.org/10.1111/dote.12470>
106. Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, et al. Clinical presentation of patients with eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:473-478.
107. 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;4:1328-1336.
108. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526-1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.048>
109. Filik L. Montelukast and maintenance of steroid-induced remission in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57:258-259. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1923-4>
110. Rodriguez-Sanchez J, Gomez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:462-467.
111. Schlag C, Miehke S, Heiseke A, et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42:1122-1130. <https://doi.org/10.1111/apt.13386>
112. Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen YJ, Nazareno L, Moawad FJ. Longitudinal evaluation of noninvasive biomarkers for eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(2):127-135. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000621>
113. Rao GS, Mitchell L, Ohnuki JF, et al. Can eosinophil derived neurotoxin (EDN) act as a surrogate marker of disease activity in children with allergic eosinophilic esophagitis (AEE)? *Gastrointest Endosc.* 2004;59:P103.
114. Leung J, Nguyen-Traxler A, Lee EM, et al. Assessment of fractionated exhaled nitric oxide as a biomarker for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:519-524. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3606>
115. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a noninvasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:821-827. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.57>
116. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut.* 2013;62:1395-1405. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303171>
117. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.026>
118. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147:1255-1266.
119. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150:581-590. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015>
120. Dellon ES, Irani A-M, Hill MR, et al. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:634-642. <https://doi.org/10.1111/apt.12413>
121. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol.* 2011;11:126. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-126>
122. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:1519-1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.004>
123. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, et al. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:790-798. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04791.x>
124. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: Feasibility, reliability and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:57-66. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f1fd2>
125. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2011;140:82-90. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.037>
126. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:1101-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.020>
127. French comment on article: Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy.* 2016;48:873. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107340>
128. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013;62:489-495. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817>
129. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:31-39. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040>
130. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy.* 2014;46:1049-1055. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377781>
131. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1714-1722. <https://doi.org/10.1111/nmo.12872>
132. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003;125:1660-1669.
133. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:731-738.

134. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*. 2013;145:1230-1232. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
135. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:134-140. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000297>
136. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. 2010;65:109-116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x>
137. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, et al. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy*. 2012;67:1299-1307. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02881.x>
138. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:147-156. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.045>
139. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1387-1396. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.005>
140. Klinnert MD. Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:99-107.
141. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:500-505. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad>
142. Taft TH, Kern E, Keefer L, et al. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:769-774. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182166a5a>
143. Jingsheng Z, Yuncheng L, Yingye M, et al. The mural form of eosinophilic esophagitis is accompanied by superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Case Rep Pathol*. 2012;2012:315428. <https://doi.org/10.1155/2012/315428>
144. Fassan M, Castoro C, Saenz AJ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor as adverse outcome of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2009;41(Suppl 2):E95-E96.
145. Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, et al. The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:984-989.
146. Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus with dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:A18.
147. Francalanci P, De Angelis P, Minnei F, et al. Eosinophilic esophagitis and Barrett's esophagus: an occasional association or an overlap disease? Esophageal «double trouble» in two children. *Digestion*. 2008;77:16-19.
148. Mukkada V, Atkins D, Furuta GT. Uncertain association of Barrett's esophagus with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:832.
149. Ravi K, Katzka DA, Smyrk TC, et al. Prevalence of esophageal eosinophils in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:851-857. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.7>
150. Owens VL, Katzka DA, Lutzke LS, et al. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: a potential cause of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2012;25:33-39. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01214.x>
151. Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, et al. The natural history of steroid-naive eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc*. 2014;80:592-598. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.012>
152. Denning KL, Al-Subu A, Elitsur Y. Immunoreactivity of p53 and Ki-67 for dysplastic changes in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol*. 2013;16:331-336. <https://doi.org/10.2350/13-03-1306-OA.1>
153. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagogastric or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1666-1670.
154. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr*. 2009;154:96-100.
155. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:366-372. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.443>
156. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1313-1319. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0859-4>
157. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:1157-1164. <https://doi.org/10.1111/apt.12332>
158. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High revalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:704-710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>
159. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and metaanalysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13-22. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>
160. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147:1238-1254. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.055>
161. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1567-1575. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.314>
162. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-173.
163. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:742-749. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.018>
164. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:66-76. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.021>
165. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139:418-429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.001>
166. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1381-1391.



167. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2012;143:321-324. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>
168. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014;147:324-333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019>
169. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:390-399. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815>
170. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and metaanalysis. *J Dig Dis*. 2015;16:431-442. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12265>
171. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:797-806. <https://doi.org/10.1111/apt.13147>
172. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and metaanalysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;31:1111-1119. <https://doi.org/10.1111/jgh.13281>
173. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e82. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.9>
174. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:400-409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.017>
175. Philla KQ, Min SB, Hefner JN, et al. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:1101-1106. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0260>
176. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, et al. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr*. 2016;170:240-245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.026>
177. Harel S, Hursh BE, Chan ES, et al. Adrenal suppression in children treated with oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:190-193. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000848>
178. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:777-782.
179. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1097-1102.
180. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1570-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.023>
181. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:759-766. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468>
182. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639-1648. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006>
183. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: what is important to patients? *Child Care Health Dev*. 2012;38:477-483. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01265.x>
184. Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, et al. Transcultural adaptation and validation of the «Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire» into Spanish. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106:386-394.
185. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:363-368.
186. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:461-467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
187. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, et al. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:386-388. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c>
188. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1272-1279. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.034>
189. 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;130:1200-1202. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.027>
190. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016;71:611-620. <https://doi.org/10.1111/all.12846>
191. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147:602-609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>
192. Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1190-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.024>
193. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:45. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0621-x>
194. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:357-367. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1906>
195. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:145-149. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503>
196. 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;134:1093-1099. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023>
197. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44:223-233. <https://doi.org/10.1111/apt.13676>
198. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2015;148:30. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)30103-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30103-7)
199. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:711-716. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318268da40>



200. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29:377-384. <https://doi.org/10.1111/dote.12339>
201. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038>
202. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:713-720. <https://doi.org/10.1111/apt.12438>
203. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1062-1070. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.657>
204. Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:706-712. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.047>
205. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:355-361.
206. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus*. 2007;20:311-319.
207. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:631-633. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.008>
208. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137:931-934. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.033>
209. Netzer P, Gschossman JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:865-869.
210. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:140-149. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009>
211. Arias A, Lucendo AJ, Martinez-Fernandez P, et al. Dietary treatment modulates mast cell phenotype, density, and activity in adult eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:78-91. <https://doi.org/10.1111/cea.12504>
212. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut*. 2003;52:181-185.
213. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus (Australia)*. 2011;24(4):229-234. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x>
214. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):214-221.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013>
215. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:3551-3558. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1775-y>
216. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59:21-30. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558>
217. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2011;141:1593-1604. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.044>
218. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:456-463. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.044>
219. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:500-507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>
220. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr*. 2011;170:1471-1474. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1540-4>
221. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One*. 2015;10:e0113483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113483>

Поступила 17.05.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018703160>

## Эндоскопическая диагностика глубины инвазии ранних форм колоректального рака

К.м.н. С.В. КАШИН<sup>1\*</sup>, проф. У. SAITO<sup>2</sup>, к.м.н. Д.В. ЗАВЬЯЛОВ<sup>1</sup>, к.м.н. Е.А. КРАЙНОВА<sup>1</sup>, Е.Л. ТАРАСОВА<sup>1</sup>, В.И. ГОНЧАРОВ<sup>1</sup>, А.Н. АЛЕШИЧЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Ярославская областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия; <sup>2</sup>Национальный онкологический центр Токио, г. Токио, Япония

Использование методики дифференциальной диагностики глубины инвазии на основе анализа структуры поверхности опухоли на сегодняшний день является основным путем решения этого вопроса. В рамках Международной конференции «Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы», которая проходила в Ярославле 30 июня — 1 июля 2017 г., был продемонстрирован ряд клинических случаев применения современных эндоскопических технологий для оценки глубины инвазии опухолей и методики их удаления. Демонстрацию проводил руководитель отделения эндоскопии Национального онкологического центра Токио, проф. Ютака Сайто (Токио, Япония). В период с 2014 по 2017 г. в Ярославской областной онкологической больнице с использованием методики узкоспектральной эндоскопии и анализа структуры поверхности опухоли с применением классификации S. Kudo был обследован, а затем пролечен с применением эндоскопических методов 91 пациент с ранними формами колоректального рака. При динамическом наблюдении данной группы пациентов в период от 1 года до 3 лет рецидив рака был выявлен у 3 (3,3%) пациентов.

*Ключевые слова:* колоноскопия, классификация S. Kudo, Near focus.

### Endoscopic diagnosis of invasion depth of early forms of colorectal cancer

Z.V. KASHIN<sup>1\*</sup>, YU. SAITO<sup>2</sup>, D.V. ZAV'YALOV<sup>1</sup>, E.A. KRAINOVA, E.L. TARASOVA<sup>1</sup>, V.I. GONCHAROV<sup>1</sup>, A.N. ALESHICHEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl Regional Oncology Hospital, Yaroslavl, Russia; <sup>2</sup>National Cancer Center Hospital Tokyo, Tokyo, Japan

Analysis of tumor surface structure is currently predominant to determine depth of invasion. Several clinical examples of the use of modern endoscopic technologies for assessing tumor invasion depth and techniques of their removal were demonstrated within the International Conference «High Technologies in Endoscopy of the Digestive System» (Yaroslavl, June 30 — July 1, 2017). The demonstration was conducted by head of the endoscopy department of the National Cancer Center of Tokyo, prof. Yutaka Saito (Tokyo, Japan). There were 91 patients with early forms of colorectal cancer who underwent diagnosis and endoscopic treatment at the Yaroslavl Regional Cancer Hospital in 2014—2017. Narrow spectral endoscopy and analysis of tumor surface structure using S. Kudo classification were applied. Incidence of recurrences was 3.3% ( $n=3$ ) within 1-3-year follow-up.

*Keywords:* colonoscopy, S. Kudo classification, Near focus.

Рак прямой и ободочной кишки (колоректальный рак, КРР), распространяющийся в пределах слизистой оболочки (m) и поверхностном подслизистом слое с глубиной инвазии менее 500 мкм (sm1) практически не имеет риска метастазирования и может быть радикально удален эндоскопическими методами [1]. Однако дифференцировать глубину инвазии опухоли на этой стадии бывает сложно, особенно между sm1 и инвазией в глубокие слои подслизистой (sm2—3). Методика эндоскопического ультразвукового исследования (эндосонография) не позволяет решить эту задачу, особенно при локализации опухоли в ободочной кишке [2]. Использование методики дифференциальной диагностики глубины инвазии на основе анализа микроструктуры поверхности и капиллярных сетей опухоли на сегодняшний день является основным пу-

тем решения вопроса о глубине инвазии. Описано около 10 различных классификаций, которые можно использовать для этих целей [3]. Однако наиболее известной и распространенной в клинической практике является классификация S. Kudo и соавт. [4].

В рамках Международной конференции «Высокие технологии в эндоскопии пищеварительной системы», которая проходила в Ярославле 30 июня — 1 июля 2017 г., были продемонстрированы клинические случаи применения современных эндоскопических технологий диагностики и лечения ранних форм КРР. Демонстрацию проводил руководитель отделения эндоскопии Национального онкологического центра Токио, проф. Ютака Сайто (Токио, Япония) на базе Ярославской областной клинической онкологической больницы (ЯОКОБ).



Рис. 1. Рак сигмовидной кишки T1N0M0.

Осмотр в стандартном режиме, в белом свете.

Fig. 1. Colon cancer T1N0M0.

Examination in the standard regime, in white light.

### Клинический случай 1

Пациентка К., 59 лет. Диагноз: рак сигмовидной кишки T1N0M0, 1-я стадия, 2-я клиническая группа. При обследовании пациентки в проксимальной части сигмовидной кишки выявлена полиповидная эпителиальная опухоль размером 2,5×2,0 см (рис. 1) на суженном основании (тип 0—Isр по Парижской классификации). По данным эндосонографии было определено, что отсутствует инвазия в мышечный слой, однако результаты оценки глубины инвазии в подслизистом слое (sm1 или sm2—3) были сомнительны (рис. 2).

Исследование выполнялось при помощи видеокколоноскопа CF-HQ190L производства «Olympus» (Токио, Япония) и процессора серии EVIS Exera III. Эта система последнего поколения оснащена узкоспектральным режимом (NBI) и функцией увеличения изображения Near focus, которая позволяет выбрать нужную глубину резкости и получить более детализированное изображение слизистой оболочки и капиллярных сетей (рис. 3). Для усиления контрастирования изображения была использована методика хромоскопии красителем кристалльным фиолетовым 0,05% (рис. 4).

При проведении анализа поверхности проф. Ю. Сайто установил, что структура поверхности опухоли имеет тип V<sub>1</sub> по классификации S. Kudo, что соответствует инвазии в глубокий подслизистый слой sm3 или мышечный слой стенки кишки. По современным стандартам, пациентке не было показано эндоскопическое удаление опухоли. Через 6 дней после проведения этапа дифференциальной диагностики глубины инвазии опухоли пациентке выполнена ла-



Рис. 2. Данные эндосонографии.

Fig. 2. Results of endosonography.



Рис. 3. Проф. Ю. Сайто выполняет осмотр опухоли сигмовидной кишки в режиме узкоспектральной эндоскопии с увеличением изображения Near focus.

Fig. 3. Prof. Yu. Saito examines a tumour of the sigmoid colon with the use of narrowed-spectrum endoscopy including Near focus imaging.

пароскопическая резекция сигмовидной кишки, при которой было подтверждено наличие глубокой инвазии опухоли (рис. 5).

### Клинический случай 2

Пациент С., 65 лет. Диагноз: мультицентрический синхронный рак толстой кишки. Рак поперечной ободочной кишки 0-IIa+IIc. Состояние после эндоскопического удаления раннего рака восходящей ободочной кишки 05.2017 (высокодифференцированная аденокарцинома в аденоме, pG1, m3, L0, V0, R0). При обследовании у пациента выявлена латерально распространяющаяся опухоль поперечной ободочной кишки размером 2,0×1,5 см, негранулярный тип. Гистология: умеренно дифференцированная аденокарцинома в аденоме (рис. 6).

При проведении анализа проф. Ю. Сайто установил, что структура поверхности опухоли имеет тип





Рис. 4. Осмотр опухоли после окрашивания кристалльным фиолетовым 0,05%.

Fig. 4. Examination of the tumour following its staining with a 0.05% crystal violet solution.

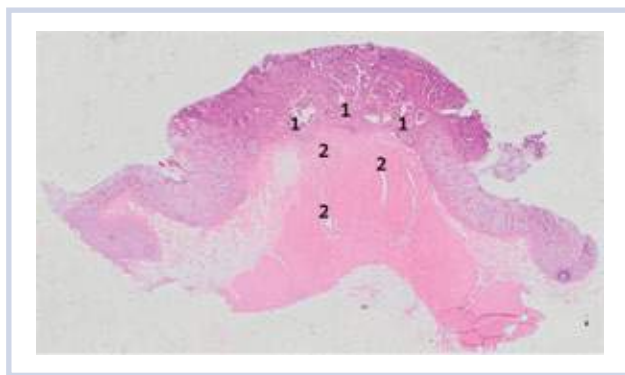


Рис. 5. Гистологический препарат — рост аденокарциномы в слизистой оболочке и на всю толщину подслизистого слоя (1); мышечный слой толстой кишки без опухолевого роста (2).

Fig 5. Histological preparation — the growth of adenocarcinoma throughout the entire thickness of the submucous layer (1); the muscular layer of the colon has no signs of neoplastic growth (2).

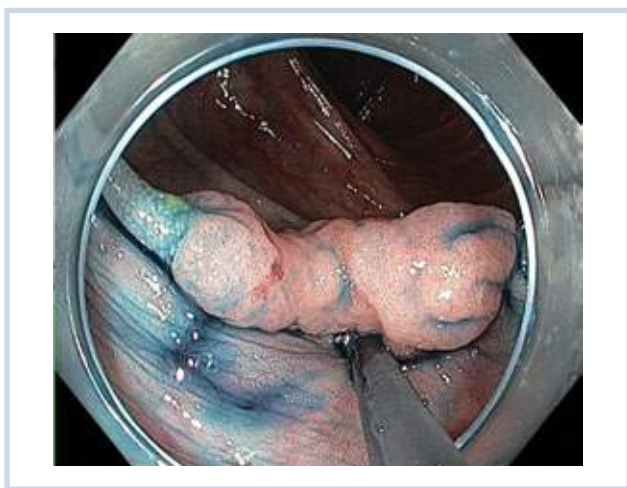


Рис. 6. Опухоль поперечной ободочной кишки тип 0-IIA+IIC.

Fig. 6. A tumour of the transverse segmened intestine, type 0-IIA+IIC.

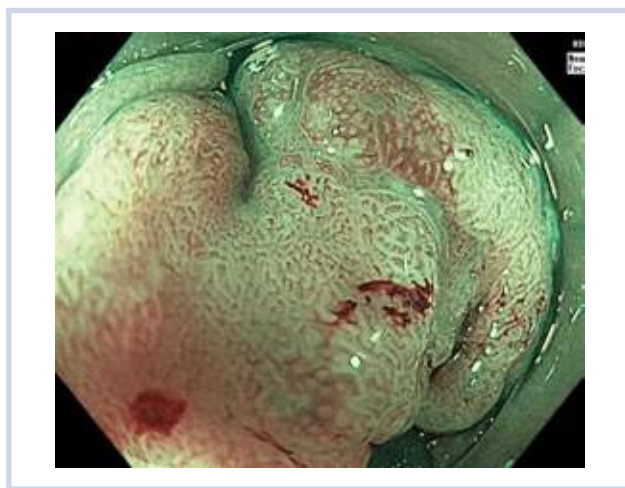


Рис. 7. Осмотр поверхности опухоли в режиме узкоспектральной эндоскопии.

Fig. 7. Examination of the tumour surface with the use of narrowed-spectrum endoscopy.

IV по классификации S. Kudo, что соответствует инвазии только в поверхностный подслизистый слой sm1 (рис. 7).

Следующий этап — лечебный. Была выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки с опухолью с диссекцией в подслизистом слое ESD (рис. 8—10). При морфологическом исследовании удаленной единым блоком опухоли был подтвержден рост аденокарциномы в пределах собственной пластинки слизистой оболочки без признаков глубокой инвазии опухоли (рис. 11).

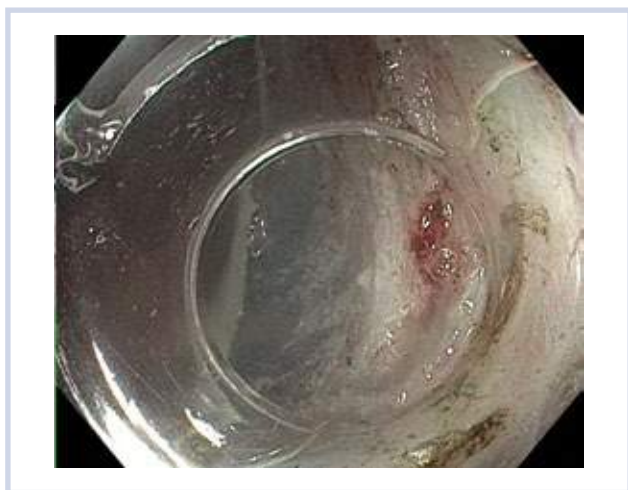
Опыт диагностики и лечения больных с ранними формами рака прямой и ободочной кишки накоплен в ЯОКОБ. В период с 2014 по 2017 г. с использованием методики узкоспектральной эндоскопии и анализом структуры поверхности опухоли с применением классификации S. Kudo был обследован, а затем пролечен с применением эндоскопических ме-



Рис. 8. Этап выполнения ESD — диссекция в подслизистом слое.

Fig. 8. A stage of submucosal endoscopic dissection (ESD).





**Рис. 9. Вид после выполнения ESD.**

Глубина послеоперационного дефекта — до уровня мышечного слоя кишки.

**Fig. 9. A view after submucosal endoscopic dissection (ESD).**

The depth of the postoperative defect down to the muscular level of the bowl.



**Рис. 10. Послеоперационный препарат.**

Опухоль, удаленная в пределах здоровых тканей.

**Fig. 10. A postoperative preparation.**

The tumour removed from within the unaffected tissues.

тодов 91 пациент с ранними формами КРР. Возраст пациентов составил от 47 до 83 лет. Из них 69 пациентам выполнена эндоскопическая резекция слизистой оболочки с опухолью (EMR), 23 пациентам — эндоскопическая резекция слизистой оболочки с диссекцией в подслизистом слое (ESD). По результатам послеоперационного морфологического исследования глубокая инвазия (в глубокий подслизистый или мышечный слой) была выявлена у 5 (5,5%) пациентов после эндоскопического удаления опухоли, которая была первоначально оценена как поверхностный рак (m или sm1). При динамическом наблюдении данной группы пациентов в период от 1 года до 3 лет рецидив рака был выявлен у 3 (3,3%) пациентов.

## Заключение

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества диагностированных начальных форм рака прямой и ободочной кишки. Это приводит к необходимости внедрения новых современных эндоскопических методик дифференцирования глубины инвазии опухоли как ключевого этапа в принятии решения о возможности проведения эндоскопического удаления. Применение узкоспектральной эндоскопии и методики Near focus позволяет проводить этап дифференциальной диагностики в режиме реального времени. Данные литературы и наши собственные данные свидетельствуют о высокой эффективности таких подходов в клинической практике. Проведение обучения врачей эндоскопистов и онкологов в рамках системы непрерывного медицинского образования позволяет изучать современные методики на реальных клинических примерах и в



**Рис. 11. Гистологический препарат.**

Рост аденокарциномы в пределах собственной пластинки слизистой оболочки (указано стрелками); латеральные края резекции (1) и вертикальный край (2) без опухолевого роста.

**Fig. 11. A histological preparation.**

The growth of adenocarcinoma within lamina propria of the mucous membraned (indicated by the arrows); the lateral edges of resection (1) and the vertical edge (2) in the absence of the tumour growth.

дальнейшем использовать опыт ведущих российских и зарубежных экспертов в своей работе.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Д.З., С.К.  
Сбор и обработка материала — Д.З., Е.Т., В.Г., А.А.  
Статистическая обработка — Д.З., А.А.  
Написание текста — Д.З.  
Редактирование — С.К.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Saito Y, Kawano H, Takeuchi Y, Ohata K, Oka S, Hotta K, Okamoto K, Homma K, Uraoka T, Hisabe T, Chang DK, Zhou PH. Current status of colorectal endoscopic submucosal dissection in Japan and other Asian countries: progressing towards technical standardization. *Dig Endosc*. 2012 May;24(Suppl 1):67-72. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01282.x>
2. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, Amato A, Berr F, Bhandari P, Bialek A, Conio M, Haringsma J, Langner C, Meisner S, Messmann H, Morino M, Neuhaus H, Piessevaux H, Rugge M, Saunders BP, Robaszekiewicz M, Seewald S, Kashin S, Dumonceau JM, Hassan C, Deprez PH. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Sep;47(9):829-854. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882>
3. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Yoshida S, Saito Y. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. *Dig Endosc*. 2016 Jul;28(5):526-533. <https://doi.org/10.1111/den.12644>
4. Kudo S, Kashida H, Tamura T. Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg*. 2000;24:081-1090.

Поступила 23.04.18

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018703140>

## Внелабораторная диагностика целиакии

Д.м.н., проф. В.П. НОВИКОВА\*, Н.С. ШАПОВАЛОВА

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, Россия

Целиакия является одним из самых распространенных в мире аутоиммунных заболеваний. Данный литературный обзор освещает современные внелабораторные экспресс-тесты для диагностики целиакии. Рассмотрены тесты, направленные на обнаружение спектра антител к деамидированным пептидам глиадина, тканевой трансглутаминазе и эндомизию. Представлены обобщенные данные метаанализов скрининговых тестов, а также индивидуально рассмотрены такие тесты, как Biocard Coeliac Test Kit (Ani Biotech, Финляндия; UK Distributor: BHR Pharmaceuticals Ltd); Stick CD1 и CD2 (Operon SA, Zaragoza, Испания); Biocard Celiac Test (AniBiotech, Vantaa, Финляндия); Simtomax Blood Drop (Augurix SA, BioArk, Monthey, Швейцария); экспресс-тест на целиакию BИОНИТ (BИОНИТ OY), Финляндия); BИОСАРД, Celiac Test for IgA TG2A (AniBiotech Oy, Vantaa, Финляндия); CDQT (Biohit, Хельсинки); Eurospital, Celiac test professional for IgA IgG; TG2A (Eurospital SpA, Trieste, Италия). Приведены исследования по сравнению экспресс-тестов по чувствительности и специфичности как между собой, так и с методами иммуноферментного анализа (ИФА). Основанные на методе иммунохроматографии анализы продемонстрировали хорошую эффективность по сравнению с исследованием сывороточных антител с применением ИФА. Ранняя идентификация целиакии путем скринингового тестирования имеет потенциал для предотвращения связанных с глютеном заболеваний и снижения затрат на здравоохранение.

*Ключевые слова:* экспресс-тесты для диагностики целиакии, антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к деамидированным пептидам глиадина, антитела к эндомизию.

### Point-of-care testing for celiac disease

V.P. NOVIKOVA\*, N.S. SHAPOVALOVA

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Celiac disease is one of the most widespread autoimmune conditions all over the world. Modern non-laboratory express-tests for celiac disease diagnosis including those aimed at detection of antibodies against deamidated gliadin peptides, tissue transglutaminase and endomysium are reviewed in the article. Summarized data of meta-analyses together with specific tests including Biocard Coeliac Test Kit (Ani Biotech, Finland; UK Distributor: BHR Pharmaceuticals Ltd); Stick CD1 and CD2 (Operon SA, Zaragoza, Spain); Biocard Celiac Test (AniBiotech, Vantaa, Finland); Simtomax Blood Drop (Augurix SA, BioArk, Monthey, Switzerland); express test for celiac disease BИОНИТ (BИОНИТ OY) Finland); BИОСАРД, Celiac Test for IgA TG2A (AniBiotech Oy, Vantaa, Finland); CDQT (Biohit, Helsinki); Eurospital, Celiac test professional for IgA IgG; TG2A (Eurospital SpA, Trieste, Italy) were analyzed. Comparative assessment of sensitivity and specificity was performed. The tests based on immune chromatography were characterized by higher efficiency in comparison with serum antibodies analysis in enzyme immunoassay. Early identification of celiac disease using screening tests is useful to prevent gluten-associated complications and reduce healthcare expenditures.

*Keywords:* express-tests for celiac disease diagnosis, antibodies against tissue transglutaminase, antibodies against deamidated gliadin peptides, anti-endomysium antibodies.

Эпидемиология целиакии напоминает айсберг: на каждый установленный случай заболевания приходится от 5 до 13 скрытых, что существенно затрудняет диагностику. Нераспознанная длительное время целиакия опасна такими осложнениями, как онкологические заболевания (аденокарцинома кишечника, интестинальная лимфома, ротоглоточные опухоли), остеопороз, бесплодие, аутоиммунные и другие заболевания [1]. Таким образом, скрининг целиакии чрезвычайно актуален.

В прошлом для обнаружения целиакии было разработано несколько тестов на антитела [2]. Эти антитела были направлены против нативных или изме-

ненных пептидов, полученных из зерновых культур. Антиглиадиновые антитела (AGA) использовались в течение десятилетий и достаточно точно показывали наличие целиакии у лиц с высокой предрасположенностью к заболеванию [3]. С появлением аутоантител, сначала направленных против ретикулина, затем к эндомизию (ЕМА) и, наконец, к тканевой трансглутаминазе (tTG), было разработано истинно целиакия-специфическое тестирование [4].

Идентификация антитела IgA tTG в качестве целевого антигена IgA ЕМА антител была основным достижением последних 20 лет [5]. Этот антиген первоначально получали путем экстракции из печени или

очистки из эритроцитов человека, а в последнее время — с помощью рекомбинантного белка. Сегодня тест IgA tTG и его точность в амбулаторных условиях и когортных группах хорошо изучены [6]. Чувствительность IgA tTG при впервые выявленной целиакии составляет около 95% [7]. Специфичность также составляет 95% или более. Чем выше титр теста, тем больше вероятность истинного положительного результата [6]. Тест чаще всего основывается на иммуноферментном анализе с ферментным связыванием, реже — на радиоиммунном анализе [9]. Существуют признанные различия в характеристиках теста между различными коммерчески доступными наборами тестов, но в целом имеется согласованность в чувствительности и специфичности теста [8—10].

Идентификация антител IgA tTG является ведущим методом диагностики целиакии [11]. Тесты на основе tTG сделали возможной точную серологическую диагностику целиакии для большинства врачей и больниц во всем мире.

В последнее десятилетие стали применять внелабораторные экспресс-тесты, позволяющие исследовать tTG с использованием иммунохроматографических анализов. Такие исследования продемонстрировали хорошую эффективность по сравнению с исследованием сывороточных антител при диагностике целиакии. По результатам исследований, чувствительность внелабораторных тестов по отношению к лабораторным тестам с применением ИФА составляет от 96 до 100%, а специфичность — от 95 до 100%. [12, 13].

Так, при обследовании 284 больных с впервые выявленной целиакией и 263 пациентов на безглютеновой диете 383 были протестированы быстрым скрининговым тестом в сравнении с гистологическими, серологическими и клиническими данными, включающими эффект от безглютеновой диеты. Быстрый тест показал чувствительность 97% и специфичность 97% [13].

При исследовании 51 пациента с диагностированной целиакией до лечения и 36 представителей контрольной группы была продемонстрирована схожая эффективность с лабораторными исследованиями сывороточных ЕМА и tTG, причем все тесты имели специфичность 100% [14].

В исследовании D. George и соавт. [15] оценивали достоверность и эффективность внелабораторного теста в отношении пациентов с целиакией, наблюдавшихся в клиниках у диетолога. При применении внелабораторного теста с сывороткой, находившейся на хранении, были установлены чувствительность 93,5% и специфичность 94,9% в сравнении со стандартной лабораторной иммунологической диагностикой. В клинике при исследовании цельной крови пациента были установлены чувствительность 77,8% и специфичность 100%.

Быстрый тест, основанный на детекции антител к tTG, применялся у 121 нелеченого больного с целиакией, 106 пациентов на диете, а также 107 здоровых добровольцев. Результаты сравнили с сывороточными тестами на антитела к tTG, ЕМА и гистологией. Быстрый тест продемонстрировал чувствительность 96,7% и специфичность 93,5% [16].

Наиболее изученными методами скрининга целиакии являются косвенная иммунофлюоресценция и ИФА с ферментным связыванием (ELISA), который выявляет антитела к антиэндомизину и антиглиадиновые антитела соответственно.

J. Caballero-Villargaso и соавт. [17] на основе данных метаанализа сообщили о высокой диагностической возможности быстрых внелабораторных тестов для мониторинга больных целиакией. Бразильские исследователи [18] на основе использования быстрых тестов у 300 пациентов с различными гастроэнтерологическими заболеваниями, в том числе с целиакией, заключили, что результаты быстрого теста высоко коррелируют с серологическими, эндоскопическими и гистологическими признаками целиакии.

Эксперты ESPGHAN обобщили данные за период с 2004 по сентябрь 2009 г. о выполнении лабораторных серологических и внелабораторных быстрых тестов для диагностики целиакии у детей и сравнения с гистологическим эталоном. Всего было рассмотрено 2510 статей, 16 метаанализов, сообщено о 3110 пациентах (1876 с CD, 1234 без CD). Для IgA ЕМА чувствительность составила не менее 90% и специфичность 98,2%. Для IgA tTG 2 чувствительность была не менее 90%. Для IgA к деамидированным пептидам глиадина (DPG) чувствительность колебалась между 80,7 и 95,1% (специфичность 86,3—93,1%); для IgG DPG — 80,1—98,6% (специфичность 86—96,9%). Внелабораторные быстрые тесты показали объединенную чувствительность 96,4% для IgA tTG 2 (специфичность 97,7%). Эксперты заключили, что внелабораторные быстрые тесты могут достигать высокой точности при точном исполнении, в то же время испытания IgA ЕМА и IgA tTG 2 должны быть приоритетнее для диагностики. Тесты IgG DGP могут помочь в исключении целиакии. Тесты IgA AGA и IgA DGP показывают низкую точность [19].

В то же время в исследованиях, проведенных в университетском госпитале Великобритании, показано, что чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность внелабораторных быстрых тестов составили 70,1, 96,6, 85,4 и 91,8% соответственно. Для сравнения: и tTG, и ЕМА работали значительно лучше, чем быстрые тесты. Чувствительность и специфичность tTG составили 91 и 83,5% соответственно, а ЕМА — 83,8 и 97,5% соответственно [20].



Быстрые внелабораторные тесты для скрининга целиакии основаны на различных методах детекции аутоантител.

Имеются сообщения об использовании простой визуальной системы для скрининга целиакии, основанной на применении *Staphylococcus aureus protein A*, который связывается как с IgG, так и с IgA, тем самым избегая необходимости в двух параллельных иммунных анализах [21]. Были проанализированы 155 сывороток: 94 от пациентов с впервые верифицированной целиакией и 51 от лиц, не страдающих целиакией и имеющих различные заболевания желудочно-кишечного тракта. Положительными были 90 из 94 сывороток от пациентов с целиакией и только 3 сыворотки от лиц, не страдающих целиакией ( $n=51$ ). Метод имеет чувствительность 95,7% и специфичность 94,1%. Учитывая высокую чувствительность и специфичность, экономичность, простоту исполнения и легкость интерпретации, этот иммуноанализ был предложен в качестве нового теста для достоверного скрининга целиакии.

Скрининговый тест на основе выявления IgA и IgG против комбинации из трех разных деамидированных пептидов гиадина, а также общего IgA проведен у 250 детей, имеющих либо повышенный риск, либо подозрение на целиакию. Результаты скрининговой пробы сравнивали с иммуносорбентным анализом транслугтаминазы ткани, связанной с ферментом, с результатами гистологии биоптатов из кишечника, взятых у пациентов с повышенными титрами антитранслугтаминазных аутоантител. Тест показал весьма схожие результаты с ИФА, обеспечивая чувствительность 93,1 (78–98,1%) и специфичность 95% (91,2–97,2%) при диагностической точности 94,8% (91,3–96,9%). Отрицательная прогностическая ценность составила 99,1% (96,6–99,7%) [22].

В ряде исследований изучен тест, определяющий IgA-, IgG- и IgM-антитела к tTG: Biocard Coeliac Test Kit (Ani Biotech, Финляндия; UK Distributor: BHR Pharmaceuticals Ltd) в капиллярной крови в течение 10 мин [12, 14, 16, 23, 24]. По данным T. Raivio и соавт. [23], чувствительность и специфичность теста составили 93 и 94% соответственно по сравнению с биопсией двенадцатиперстной кишки. В центрах первичной медико-санитарной помощи в Венгрии медсестры протестировали 2676 6-летних детей и предложили биопсию, если какой-либо результат был положительным. Целиакия была подтверждена у 32 (1,2%) детей. По сравнению с биопсией и последующим наблюдением чувствительность теста Biocard Coeliac Test Kit составила 78%, специфичность — 99,8% [24].

Два исследования были посвящены сравнительной оценке Biocard Coeliac Test Kit и Stick CD1 and CD2 (Operon SA, Zaragoza, Испания), который, кро-

ме IgA-, IgG- и IgM-антител к tTG, выявляет также антигиадиновые антитела. В них чувствительность теста Stick CD1 составила 100% (в том числе у 4 больных с дефицитом IgA и целиакией) с 95% специфичностью, а чувствительность Biocard Coeliac Test Kit — 90 со 100% специфичностью [23, 25].

В одном проспективном многоцентровом исследовании оценили точность теста Stick CD1 и CD2 у 113 детей с подтвержденной целиакией. Для CD1 (tTGAs), чувствительность была 97%, специфичность 99%. CD2 продемонстрировал для tTGAs чувствительность 95% и специфичность 99%, для антигиадиновых антител — 63 и 95% соответственно [26].

Еще один коммерческий тест Biocard Celiac Test (AniBiotech, Vantaa, Финляндия), определяющий IgA tTG 2, показал высокую точность и был рекомендован для скрининга целиакии [27].

Тест Simtomax Blood Drop (Augurix SA, BioArk, Monthey, Швейцария) выявляет IgA- и IgG-антитела против деаминированных пептидов гиадина. Тест имеет чувствительность 78,9% (95% ДИ 54,4–93,9) и специфичность 95,7% (95% ДИ 89,4–98,8) [28]. Обзор публикаций по использованию Simtomax показал, что сравнение теста проводилось только с серологическими маркерами, а не с гистологией, и он был опробован только в популяциях с высоким риском. Однако достигнутые на сегодняшний день результаты обнадеживают, и необходимо провести дальнейшие исследования в этой области [29].

Исследования различных коммерческих тестов широко распространены в мире. В литературе присутствуют данные исследователей из Великобритании [20, 29], Швейцарии [28], Финляндии [13, 14, 16, 23], Бразилии [18], Испании [17], Индии [30], Италии [31], Австралии [32], стран Средиземноморского региона [33], Литвы [34], США [35], Канады [36] и т.д.

В последние годы проведено несколько исследований экспресс-теста на целиакию ВІОНІТ производства «БИОХИТ Ой» («ВІОНІТ ОУЈ», Финляндия), который предназначен для качественного определения антител (IgA, IgG, IgM) против транслугтаминазы человеческой ткани в крови человека. Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ — это иммунохроматографический тест, разработанный для определения антител в крови к тканевой транслугтаминазе человека; основным определяемым антигеном являются антиэндомизиальные антитела. В одном из исследований проведена комплексная серологическая и гистологическая диагностика целиакии у 21 ребенка с клиническими симптомами: диагноз целиакии был подтвержден у 9 детей, исключен — у 11, один случай остался недиагностированным. Экспресс-тест на целиакию ВІОНІТ продемонстрировал чувствительность 89% и специфичность 100% [37].

В другом исследовании сравнили три теста у детей с целиакией: BIOCARD, Celiac Test for IgA tTG 2A (AniBiotech Oy, Vantaa, Финляндия); CDQT (Biohit, Хельсинки); Eurospital, Celiac Test Professional for IgA в сравнении с IgG tTG 2A (Eurospital SpA, Trieste, Италия). Обследованы 142 образца крови от IgA-компетентных пациентов с целиакией в возрасте не старше 18 лет [37]. Сыворотка tTG2A ELISA (контрольный тест) была положительной в 47 из 142 образцов. Тест (CDQT) показал более высокую чувствительность, чем два других теста: 89% (95% ДИ 0,81—0,98) против 34 (95% ДИ 0,20—0,48) и 55% (95% ДИ 0,41—0,70) для тестов BIOCARD и Eurospital, Xeliac Test соответственно, а его специфичность составляла 96% (95% ДИ 0,90—1,0) [38]. Авторы пришли к выводу, что различные быстрые тесты, которые в настоящее время представлены на рынке, демонстрируют разную чувствительность для относительно низких положительных уровней tTG2A у детей с целиакией [38]. В исследовании [39] у взрослых сравнили два теста на основе tTG (Biocard и Celiac Quick Test) и Simtomax и показали, что Simtomax превосходит Biocard и Celiac

Quick Test с чувствительностью 92,7, 72,2 и 77,8% соответственно. Различия в результатах требует проведения новых, хорошо организованных исследований.

Ранняя идентификация целиакии путем скринингового тестирования имеет потенциал для предотвращения заболеваний, связанных с глютенем, и снижения затрат на здравоохранение. Авторы двух исследований [40, 41] сообщили, что увеличение скорости диагностики целиакии привело к снижению использования медицинских услуг и затрат. В одной публикации сообщают об увеличении затрат на здравоохранение до и после диагностики у пациентов с целиакией по сравнению с контролем [42]. Ни одно из этих исследований не включало показатели качества жизни, нет никаких доказательств экономической эффективности тестирования для скрининга на целиакию в первичной медико-санитарной помощи. Вопрос этот также требует дальнейшего изучения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A. Celiac disease. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*; 2012:25.
- Cranney A, Rostom A, Sy R., Dubé C., Saloogee N., Garrity Ch., Moher D., Sampson M., Zhang L., Yazdi F., Mamaladze V., Pan I., MacNeil J. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S109-S120.
- Harewood GC, Murray JA. Diagnostic approach to a patient with suspected celiac disease: a cost analysis. *Dig Dis Sci*. 2001;46: 2510-2514.
- Jabri B, Sollid LM. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Na Cli Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3: 516-525.
- Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997;3:797-801.
- van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst H.E. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA*. 2010;303:1738-1746.
- Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31: 73-81.
- Li M, Yu L, Tiberti C, Bonamico M, Taki I, Miao D, Murray JA, Rewers MJ, Hoffenberg EJ, Agardh D, Mueller P, Stern M, Bonifacio E, Liu E. A report on the International Transglutaminase Autoantibody Workshop for Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:154-163.
- Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2520-2524.
- Klapp G, Masip E, Bolonio M., Donat E., Polo B., Ramos D., Ribes-Koninckx C. Coeliac disease: the new proposed ESPGHAN diagnostic criteria do work well in a selected population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56:251-256.
- Alberto Rubio-Tapia, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:656-676.
- Nemec G, Ventura A, Stefano M, Di Leo G, Baldas V, Tommasini A, Ferrara F, Taddio A, Città A, Sblattero D, Marzari R, Not T. Looking for celiac disease: diagnostic accuracy of two rapid commercial assays. *Am J Gastroent*. 2006;101:1597-600.
- Korponay-Szabó, Raivio T, Laurila K, Opre J, Király R, Kovács JB, Kaukinen K, Fésüs L, Mäki M. Coeliac disease case finding and diet monitoring by point-of-care testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:729-237.
- Raivio T, Korponay-Szabó IR, Collin P, Laurila K, Huhtala H, Kaartinen T, Partanen J, Mäki M, Kaukinen K. Performance of new rapid whole blood celiac test in adult patients with low prevalence of anti-endomysial antibodies. *Dig Liver Dis*. 2007;39: 1057-1063.
- George DA, Hui LL, Rattehalli D, Lovatt T, Perry I, Green M, Robinson K, Walters JRF, Brookes MJ. *Frontline Gastroenterology*. 2013;0:1-6. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2013-100342>
- Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, Laurila K, Collin P, Kovács JB, Mäki M, Korponay-Szabó IR. Self transglutaminase-based rapid coeliac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Jul 1;24(1):147-154.
- Caballero-Villarraso J, Flores-Moreno S, Villegas-Portero R, Rodríguez-Cantalejo F. Monitoring coeliac disease using point of care testing: expectations and realities. *Aten Primaria*. 2009 Sep;41(9):526-527.
- Kotze LM, Brambila Rodrigues AP, Kotze LR, Nisihara RM. A Brazilian experience of the self transglutaminase-based test for celiac disease case finding and diet monitoring. *World J Gastroenterol*. 2009 Sep 21;15(35):4423-4428.

19. Giersiepen K, Lelegemann M, Stuhldreher N, Ronfani L, Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children: summary of an evidence report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012 Feb;54(2):229-241. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318216f2e5>
20. Mooney PD, Kurien M, Evans KE, Chalkiadakis I, Hale MF, Kannan MZ, Courtice V, Johnston AJ, Irvine AJ, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Point-of-care testing for celiac disease has a low sensitivity in endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2014 Sep;80(3):456-462. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.009>
21. Garrote JA, Sorell L, Alfonso P, Acevedo B, Ortigosa L, Ribes-Koninckx C, Gavilondo J, Méndez E. A novel visual immunoassay for coeliac disease screening. *Eur J Clin Invest.* 1999 Aug;29(8):697-699.
22. Bienvenu F, Besson Duvanel C, Seignovert C, Rouzaire P, Lachaux A, Bienvenu J. Evaluation of a point-of-care test based on deamidated gliadin peptides for celiac disease screening in a large pediatric population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Dec;24(12):1418-1423. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283582d95>
23. Raivio T, Korponay-Szabó IR, Paajanen T, Ashorn M; Iltane S., Collin P., Laurila K., Nemes É., Kovács J B., Carrard G., Saramäki M., Mäki M., Kaukinen K. Comparison of a novel whole blood transglutaminase-based ELISA with a whole blood rapid antibody test and established conventional serological celiac disease assays. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;47(5):562-567.
24. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, Uhrin K, Ludmány É, Nemes É, Kaukinen K., Kapitány A., Koskinen L., Sipka S Imre, A., Mäki M. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ.* 2007;335(7632):1244-1247.
25. Khangura J, Van den Bruel A, Perera R, Heneghan C, Price CP, Wolstenholme J, Thompson M, Plüddemann A. Point-of-care testing for coeliac disease: primary care diagnostic technology update. *Br J Gen Pract.* 2013 Jun;63(611):e426-e428. <https://doi.org/10.3399/bjgp13X668401>
26. Baviera LC, Aliaga ED, Ortigosa L, Litwin N, Quintana LP, Méndez V, González MV, Manzanares JML, Méndez E, Koninckx CR. Celiac disease screening by immunochromatographic visual assays: results of a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(5):546-550.
27. Popp A, Jinga M, Jurcut C, Balaban V, Bardas C, Laurila K, Vasilescu F, Ene A, Anca I, Mäki M. Fingertip rapid point-of-care test in adult case-finding in coeliac disease. *BMC Gastroenterol.* 2013 Jul 12;13:115. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-115>
28. Benkebil F, Combescure C, Anghel SI, Besson Duvanel C, Schäppi MG. Diagnostic accuracy of a new point-of-care screening assay for celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 21;19(31):5111-5117. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i31.5111>
29. Mooney PD, Kurien M, Sanders DS. Simtomax, a novel point of care test for coeliac disease. *Expert Opin Med Diagn.* 2013 Nov;7(6):645-651. <https://doi.org/10.1517/17530059.2013.836179>
30. Singh P, Wadhwa N, Chaturvedi MK, Bhatia V, Saini S, Tandon N, Makharia GK, Maki M, Not T, Phillips A, Bhatnagar S. Validation of point-of-care testing for coeliac disease in children in a tertiary hospital in north India. *Arch Dis Child.* 2014 Nov;99(11):1004-1008. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305567>
31. Brusca I. Overview of biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *Adv Clin Chem.* 2015;68:1-55. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.12.006>
32. Newnham ED, Tye-Din JA. Point-of-care testing for coeliac disease antibodies — what is the evidence? *Med J Aust.* 2015 May 4;202(8):418-419.
33. Urbonas V, Sadauskaitė J, Cerkauskienė R, Kaminskas A, Mäki M, Kurppa K. Population-Based Screening for Selective Immunoglobulin A (IgA) Deficiency in Lithuanian Children Using a Rapid Antibody-Based Fingertip Test. *Med Sci Monit.* 2016 Dec 6;22:4773-4778.
34. Lau MS, Mooney PD, White WL, Rees MA, Wong SH, Kurien M, Trott N, Leffler DA, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The Role of an IgA/IgG-Deamidated Gliadin Peptide Point-of-Care Test in Predicting Persistent Villous Atrophy in Patients With Celiac Disease on a Gluten-Free Diet. *Am J Gastroenterol.* 2017 Dec;112(12):1859-1867. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.357>
35. Gunn B, Murphy KE, Greenblatt EM. Unexplained Infertility and Undiagnosed Celiac Disease: Study of a Multiethnic Canadian Population. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018 Mar;40(3):293-298. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.07.008>
36. Slăvescu KC, Pirvan A, Gheban D, Eklund C, Hendolin P, Paloheimo L, Syrjänen K. A point-of-care test for anti-transglutaminase (tTG2A) IgA, IgG, IgM antibodies (CELIAC Quick Test) validated in diagnosis of incident celiac disease (CD) in pediatric patients. *EC Gastroenterology and Digestive System.* 2017;3(1):04-13.
37. Vriezinga S, Van de Geest B, van Roessel K, Boers A, Putter H, Rings E, Wahab R, Mearin L. Accuracy of three commercially available point-of-care tests in monitoring celiac disease, Espghan 2016 lecture presentation. no internet connection.
38. Lau MSY, Sanders DS. Point of care testing for paediatric coeliac disease in the new ESPGHAN era. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017 Nov;109(11):741-742. <https://doi.org/10.17235/reed.2017.5337/2017>
39. Green PH, Neugut AI, Naiyer AJ, Edwards ZC, Gabinelle S, Chinburapa V. Economic benefits of increased diagnosis of celiac disease in a national managed care population in the United States. *J Insur Med.* 2008;40(3-4):218-228.
40. Long, KH, Rubio-Tapia, A, Wägie, AE, Melton, LJ, Lahr, BD, Van Dyke, CT & Murray, JA. The economics of coeliac disease: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):261-269.
41. Violato M, Gray A, Papanicolas I, Ouellet M. Resource use and costs associated with coeliac disease before and after diagnosis in 3646 cases: results of a UK primary care database analysis. *PLoS One.* 2012;7(7):e41308.

Поступила 04.05.18

#### Информация об авторах:

В.П. Новикова — <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; e-mail: novikova-vp@mail.ru

Н.С. Шановалова — <https://orcid.org/0000-0002-0364-6785>

<https://doi.org/10.17116/dokgastro2018703118>

## Омиксные технологии и выбор лечебной тактики при воспалительных заболеваниях кишечника

К.м.н., доц. И.В. УГАРОВ<sup>1\*</sup>, О.А. СМИРНОВА<sup>2</sup>, д.м.н. А.Э. ЛЫЧКОВА<sup>2</sup>, д.м.н., проф. А.Н. КОСТЮЧЕНКО<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия; <sup>2</sup>Московский клинический научный центр, Москва, Россия

Технологии омиксных наук (эпигенетика, генетика, нутригенетика и т.д.) постепенно входят в клиническую практику, влияя на выбор лечебной тактики. Это в полной мере относится к генетически определенным воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК). Такие заболевания, как правило, протекают тяжелее, достаточно часто сопровождаются хирургическими осложнениями и выраженными нутритивными нарушениями. При генетически обусловленных ВЗК с рефрактерными нарушениями целесообразно отдавать предпочтение хирургическому лечению в более ранние сроки и с четко определенной нутритивной коррекцией. Вмешательство в более раннем периоде позволяет избежать токсической дилатации, перфорации, малигнизации, тяжелых метаболических синдромов.

*Ключевые слова:* нутригенетика, воспалительные заболевания кишечника, оперативное лечение.

## Omics technologies and the choice of treatment strategy for inflammatory intestinal diseases

I.V. UGAROV<sup>1\*</sup>, O.A. SMIRNOVA<sup>2</sup>, A.E. LYCHKOVA<sup>2</sup>, L.N. KOSTYUCHENKO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow Russia; <sup>2</sup>Moscow Clinical Research Centre, Moscow Russia

The technologies of «omics» sciences (epigenetics, genetics, nutrigenetics, etc.) are gradually entering clinical practice and influencing the choice of treatment strategy. This is fully applied to genetically determined inflammatory intestinal diseases. These diseases are characterized by more severe course, frequent surgical complications and nutritional disorders as a rule. Early surgical treatment with clearly defined nutritional correction are advisable for genetically determined inflammatory intestinal diseases followed by refractory disorders. Early repair allows to avoid toxic dilatation, perforation, malignancy, severe metabolic syndromes.

*Keywords:* nutrigenetics, inflammatory intestinal diseases, surgical treatment.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), такие как болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), могут быть как многофакторными, причинами которых служат изменения в нескольких генах и влияние среды, так и моногенными заболеваниями с мутацией в одном гене с различной экспрессивностью. К настоящему времени описаны типичная кишечная клиника этих заболеваний и внекишечные проявления. Для редких моногенных форм характерно преобладание внекишечной клинической картины (поражение глаз, кожи, почек, печени и билиарного тракта, сосудистого русла). В последние годы стали известны и основные биохимические процессы, изменяющиеся при этих заболеваниях, и обуславливающие их гены. В качестве примера на **рис. 1** приведены основные биохимические процессы и участвующие в них гены.

### История

ВЗК (ЯК и БК) были описаны более века назад как отдельные нозологические формы. В 1761 г. Мор-

gagni описал воспаление кишечника, ныне расцениваемое как БК [1]. В последующем Fenwick в 1889 г., Dalziel в 1913 г., Weiner в 1914 г., Moschowitz и Wilensky в 1923 и 1927 гг., Goldfarb и Suissman в 1931 г. описали клинику БК в верхних отделах кишечника, а Ginzburg и Oppenheimer в 1932 г. — терминальный илеит [1]. ЯК, представленный клиническими проявлениями в виде кровавой диареи и дизентерии, выявляли еще со времен античности. Позднее Lockhart—Mummary и Morson описали гранулематозный колит [2]. Wilkes в 1859 г. представил первое морфологическое описание ЯК [1], а в 1875 г. Wilkes и Moxon — более подробную его патолого-анатомическую характеристику [1]. В последующем были проведены исследования, доказавшие неинфекционную природу БК и ЯК, созданы первые препараты для их терапии, а также способы хирургического лечения. В последние годы проведены исследования по генетической предрасположенности и фенотипическим влияниям этиологических факторов и факторов риска ВЗК, выявлены первые гены-кандидаты для уточнения риска



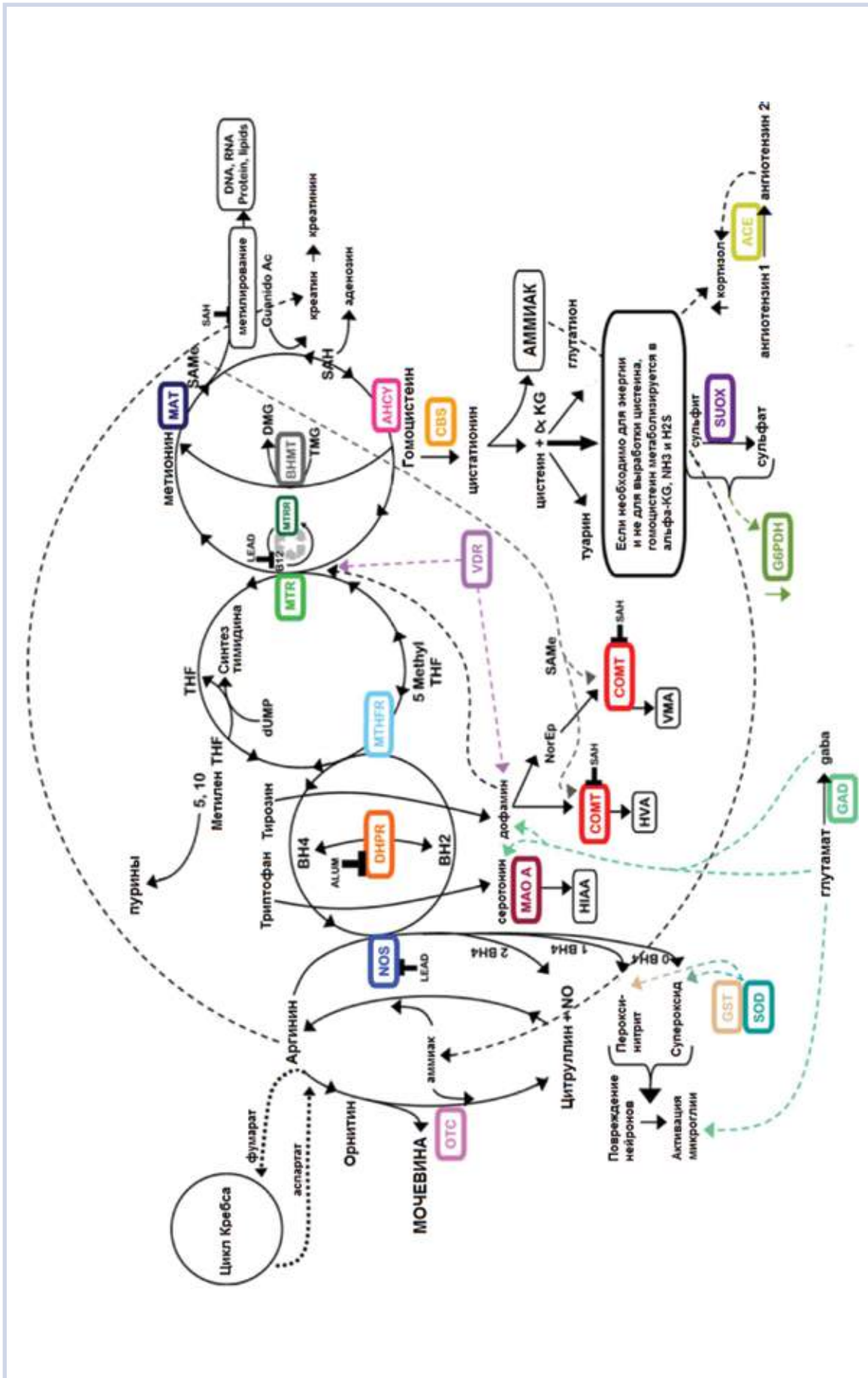


Рис. 1. Основные метаболические пути и гены, принимающие в них участие.

Гены: ACE — ангиотензинпревращающий фермент, ASAT — ацетилкозам-А-ацетилтрансфераза, ANCY-5 — аленозигомоцистензилтрансфераза, CBS — цистатионин-бета-синтаза, COMT — катехол-О-метилтрансфераза, MAO A — моноаминоксидаза A, MTR — 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистен-метилтрансфераза, MTHFR — метилтетрагидрофолат-гомоцистен-5-метилтрансфераза, NOS — NO-синтаза, SHMT — сериновый гидроксиметилтрансфераза, SUOX — сульфидоксидаза, VDR — глутатион-S-трансфераза kappa 1, GST — глутатион-S-трансфераза kappa 1, SOD — супероксиддисмутаза, DHPH — хиноидгидропиридинредуктаза.

Таблица 1. Развитие учения о ВЗК

Этап	Характеристика
I этап	Выявлено отличие БК и ЯК от инфекционного колита с использованием бактериологических методов. Показано различие между БК и ЯК
II этап	ВЗК понимаются как иммунозависимые заболевания. Для лечения ЯК применяют сульфасалазин и гидрокортизон. Тиопуриновые препараты (меркаптопурин и азатиоприн) используются для лечения ВЗК. Метотрексат используется для лечения БК, а циклоспорин — для лечения тяжелого, стероид-резистентного ЯК. Под контролируемым физиологическим воспалением понимается результат нормального состояния иммунной толерантности в кишечнике. Модели животных демонстрируют центральную роль кишечной микрофлоры как необходимого фактора при колите, при этом микрофлора дополнительно задействована в серологических исследованиях у человека. Инфликсимаб — первый из нового класса анти-TNF-биопрепаратов, показавших свою эффективность при БК и ЯК
III этап	Семейная кластеризация предполагает генетические факторы в ВЗК. Разработка генетических моделей колита у животных свидетельствует о различных нарушениях иммунитета и функции кишечного барьера, способных вызвать фенотип воспаления кишечника. <i>NOD2/CARD15</i> продемонстрирован как первый ассоциированный с болезнью ген при БК после <i>IBD1</i> , локализованного в хромосоме 16, при полногеномном сканировании. Дефектный врожденный иммунный ответ при БК, связан с <i>NOD2</i> Генетические и серологические исследования продемонстрировали гетерогенность БК и ЯК
IV этап	Щадить кишечник — ключевой принцип хирургического лечения, разрабатывается методика стриктуропластики. Подвздошный илеоанальный резервуарный анастомоз разработан как альтернатива илеостомии после тотальной протоколэктомии при ЯК

развития (предрасположенности) к ним, показана высокая генетическая и серологическая гетерогенность этих нозологий. В табл. 1 приведены ключевые вехи в истории исследований ВЗК.

Среди исследований IV этапа выделяются посвященные поиску ассоциаций клиники с генной предрасположенностью. Так, описана взаимосвязь между отдельными полиморфизмами и послеоперационными осложнениями [3]. В целом сведений о генетической роли в развитии хирургических осложнений при операциях на различных органах достаточно много [4, 5].

К настоящему моменту известно, что ВЗК — чаще всего группа моногенных и многофакторных заболеваний. Как правило, они являются комплексными заболеваниями с генетической предрасположенностью, проявляются под влиянием филогенетических факторов. Формы с ранним и очень ранним дебютом, началом в период новорожденности являются моногенными с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типами наследования. Для моногенных форм характерно, как указывалось выше, проявление внекишечных симптомов в клинической картине. По клинической картине можно выделить две основные нозологические формы с типичной клиникой:

1) ЯК и БК; 2) группа форм с неклассифицируемыми проявлениями [6].

Важным фактором риска ВЗК является наличие родственника с аналогичной болезнью. По данным литературы [7—9], риск ЯК у детей в 10—15 раз выше, если хотя бы один из родителей имеет данное заболевание. При наличии больных братьев и сестер у пациента повышается риск БК до 13—16%, а ЯК — до 7—17%. При этом следует отметить высокую кли-

ническую гетерогенность в проявлении заболеваний у отдельных членов семьи. Исследования 90-х годов XX века показали, что в одной семье могут быть лица, болеющие и ЯК, и БК или другими неклассифицируемыми формами ВЗК. Ряд авторов [9] связывают высокую клиническую гетерогенность с общей генетической основой отдельных форм ВЗК. Так, при БК была показана ее передача от матери ребенку, что позволяет предполагать специфический, зависимый от матери, эпигенетический паттерн наследования.

Результаты исследований близнецов показали, что конкордантность у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных. При этом различия в клинике более существенны при БК по сравнению с ЯК. Тем не менее анализ наследования заболевания в семьях показывает, что БК и особенно ЯК являются не просто моногенными болезнями, а многофакторной патологией.

#### *Эпигенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника*

Исследования эпигенетических факторов в развитии ВЗК показали дисрегуляцию ряда микроРНК в кишечных тканях. В 2008 г. F. Wu и соавт. [10] впервые сообщили об экспрессии микроРНК в образцах слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с ВЗК. Они выявили 11 микроРНК, которые дифференциально экспрессируются при активном ЯК по сравнению с контрольной группой. Авторы также продемонстрировали обратную связь между макрофагальным воспалительным пептидом-2α и *miR-192*. Аналогично Z. Bian и соавт. [11] сообщили, что *miR-150* экспрессируется в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК (в сравнении с

контролем) и выявляет обратную корреляцию между *miR-150* и *c-Myb*, являющимся протоонкогеном, который участвует в апоптозе. Эти два исследования признаны важными в плане патогенеза ВЗК [11, 12]. В 2010 г. еще в трех исследованиях выявили измененную экспрессию микроРНК в ткани кишечника при ВЗК [13–15]. Так, в когорте из 12 человек (группа контроля) и 12 больных ЯК в активной фазе Т. Takagi и соавт. [13] установили, что *miR-21* и *miR-155* экспрессируются при ЯК. F. Wu и соавт. [14], анализируя экспрессию 467 микроРНК у пациентов с БК сигмовидной кишки и у пациентов ЯК в терминальной части подвздошной кишки, нашли пять микроРНК, которые значительно экспрессируются при активной БК сигмовидной кишки и четыре микроРНК — при активном ЯК подвздошной кишки (по сравнению с группой контроля). За этими отчетами последовало аналогичное исследование M. Fasseu и соавт. [15], оценившее экспрессию более 300 микроРНК в образцах ткани толстого кишечника больных ЯК и БК с использованием количественного анализа при помощи RT-PCR. Несколько микроРНК были экспрессированы по-разному в соответствии с типом заболевания, но являлись общими маркерами для обоих заболеваний. Авторы [15] определили набор из восьми микроРНК (*miR-26a*, *miR-29a*, *miR-29b*, *miR30c*, *miR-126\**, *miR-127-3p*, *miR-196a* и *miR-324-3p*), дифференцирующих ВЗК от контрольной группы, а также 15 микроРНК, по экспрессии которых можно отличить ЯК от БК. Результаты трех этих исследований иллюстрируют возможность применения микроРНК в качестве биомаркеров и возможность развития на основе профилей микроРНК диагностического инструментария. Другие недавние исследования были сосредоточены на связи микроРНК с целевыми генами. J. Rekow и соавт. [16] сообщили об обратной корреляции супрессоров опухолевого роста *miR-143* и *miR-145* со своими генами-мишенями, *IRS-1 (miR-145)*, и *K-RAS*, *API-5* и *MEK-2 (miR-143)*. Аналогичным образом H. Nguyen и соавт. [17] продемонстрировали снижение уровня *miR-7* в ткани толстой кишки при БК, где экспрессия *CD98* была повышена по сравнению с контрольной группой. При этом дисрегуляция *CD98* препятствует естественному распространению и дифференцировке энтероцитов. Эти два исследования не только предоставили новую информацию о патофизиологии хорошо известного, но плохо понимаемого управляемого воспалением неопластического изменения слизистой оболочки толстой кишки при ЯК, но и обозначили мишени для будущих терапевтических вмешательств [16, 17]. Некоторые исследования были сосредоточены на единичных микроРНК и их связи с однонуклеотидными полиморфизмами (*SNP*). P. Brest и соавт. [18] выявили увеличение экспрессии *miR-196* в кишечных эпите-

лиальных клетках внутри воспаленных участков при БК. Они показали, что *miR-196* связывается с проактивным вариантом (с.313С), что коррелирует с уменьшением экспрессии ГТФазы М (*IRGM*), связанной с иммунитетом при воспалительных заболеваниях, но не с *IRGM* с.313С>Т полиморфизмом, *IRGMT*, который прочно ассоциируется с БК в Европейской популяции [19]. В аналогичном исследовании A. Zwierni и соавт. [20] обнаружили, что мутация (*rs10889677 c>A*) в гене *IL-23R*, ассоциированном с ВЗК, приводит к потере места связывания для *Let-7e* и *let7f* микроРНК, что ведет к устойчивой экспрессии *IL-23R*, способствующей хронизации ВЗК. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют, что одиночные мутации, расположенные на объектах микроРНК, влияют на экспрессию их продуктов и могут способствовать развитию ВЗК.

В нескольких исследованиях для диагностики использовали не ткани кишечника, а цельную кровь. F. Wu и соавт. [21] провели исследования цельной крови пациентов с ВЗК на микрочипах и сформировали панель дифференцированно экспрессирующихся микроРНК, что позволило им отделить активные подвиды ВЗК друг от друга и от контрольной группы. В аналогичном исследовании A. Zahm и соавт. [22] были обнаружены более высокие концентрации 11 микроРНК в сыворотке крови пациентов детского возраста по сравнению с контрольной группой. Диагностическая чувствительность метода при БК оказалась выше 80%. A. Paraskevi и соавт. [23] установили, что 11 циркулирующих микроРНК различно экспрессируются в образцах крови больных ЯК и еще шесть микроРНК были достоверно выше у обследуемых с ЯК в сравнении со здоровыми. R. Duttagupta и соавт. [24] также нашли семь циркулирующих микроРНК, которые дифференциально экспрессируются у пациентов с ЯК по сравнению с группой контроля. Хотя эти исследования являются предварительными, они демонстрируют возможности развития столь необходимого полуинвазивного теста, основанного на дифференциально экспрессирующихся микроРНК в периферической крови.

Описанные выше исследования значительно повысили наши знания о патогенезе ВЗК и продемонстрировали полезность микроРНК не только как потенциальных биомаркеров, но и как скрытых целей для терапевтических вмешательств. В 2008 г. F. Wu и соавт. [10, 25] использовали микроРНК-чип, содержащий 553 известных микроРНК генов человека, но в настоящее время уже известно более 1900 последовательностей микроРНК человека, и новые идентифицируются почти ежедневно. Следовательно, эта область исследований развивается, и в будущих исследованиях в области ВЗК необходимо сосредоточить внимание на секвенировании микроРНК и ис-



пользовании более крупных когорт для решения двух важных задач:

1) выявление всех микроРНК, которые дисрегулированы при ВЗК; 2) определение всех целевых показателей микроРНК, участвующих в генезе ВЗК.

Если эти проблемы будут решены, то последующие возможности диагностики и терапии окажутся неограниченными. Потенциальное клиническое использование микроРНК лучше всего иллюстрируется наиболее изученной и хорошо описанной *miR-21*, также классифицированной как «oncomiR» [25, 27]. Почти вездесущая чрезмерная экспрессия *miR-21* при раке человека, в том числе при колоректальном (КРР), обосновывает новые способы его лечения [26–29]. Интересно, что *miR-21* является единственной микроРНК, которая, как правило, сверхэкспрессируется в воспаленных тканях кишки и сыворотке больных ВЗК [10, 13–15, 22, 30]. Таким образом, *miR-21* является потенциальным биомаркером активных ВЗК. Это также может иметь существенное значение для патогенеза ВЗК, поскольку экспрессия *miR-21* опосредована ядерным фактором NF-κB [31] — ключевым транскрипционным фактором, участвующим в патогенезе различных заболеваний человека, включая ВЗК [32]. К сожалению, значение этих путей микроРНК в патогенезе болезни неизвестно. Таким образом, дальнейшие задачи будущих исследований должны включать изучение роли микроРНК в лечении ВЗК, опираясь на их роль в клеточной сигнализации.

В настоящее время продолжается несколько клинических испытаний эффективности терапии на основе микроРНК. Одним из таких микроРНК-таргетных препаратов является миравирсен — специфический ингибитор *miR-122*, который в настоящее время находится в стадии II клинических испытаний при гепатите С [33, 34]. Дальнейшие исследования, несомненно, обоснуют создание таргетных лечебных препаратов на основе сведений об эффективности микроРНК-терапии, в том числе ВЗК.

#### **Моногенные формы воспалительных заболеваний кишечника**

К ВЗК с ранним началом относят заболевания, развившиеся до 6 лет включительно. В эту группу входят ВЗК новорожденных (первые 28 сут после рождения), инфантильные и младенческие формы ВЗК (младше 2 лет) и ВЗК с началом в раннем детстве [35]. При ВЗК с очень ранним началом (ВЗК ОРН; до 2 лет) болезнь, как правило, протекает значительно тяжелее и гораздо труднее поддается контролю с помощью обычных методов лечения по сравнению с ВЗК у взрослых. Растущие данные свидетельствуют о более сильном генетическом вкладе в эти формы по сравнению с ВЗК взрослых. Действительно, у некоторых пациентов с ВЗК ОРН может развиваться

воспаление кишечника как часть моногенного заболевания. Эти случаи могут составлять часть всех случаев, так как известно явление отсутствия наследуемости в ВЗК, которое заключается в невозможности объяснить генетический вклад в ВЗК, основываясь исключительно на аддитивной модели риска [36]. В целом по крайней мере 58 генов играют роль в ВЗК ОРН в дополнение к тем, которые ассоциированы с многофакторными ВЗК. Большинство этих генов являются причиной очень редких моногенных расстройств, которые могут сочетаться с клиническими и гистопатологическими особенностями, похожими на ВЗК. Различные заболевания, связанные с ранними симптомами ВЗК-подобных состояний, недавно были рассмотрены в другом обзоре [37]. Отличия моногенных форм среди ВЗК ОРН имеют решающее значение для назначения наилучшего лечения. Панель генов-кандидатов, используемых для анализа ВЗК ОРН, позволяет проводить своевременную диагностику и эффективное лечение у многих пациентов, а также эпидемиологическое определение реальной распространенности заболеваний этой группы. Однако стоит отметить, что в большинстве случаев ВЗК ОРН по-прежнему предполагается многофакторное наследование, о чем свидетельствуют данные об увеличении числа случаев раннего наступления ВЗК в последние десятилетия, достигая 4,37 на 100 тыс. детей [35]. Ниже мы рассмотрим, как моногенные расстройства с участием различных иммунных механизмов могут быть аналогичным образом ответственны за ВЗК ОРН.

#### **Гипер- и аутовоспалительные заболевания**

Хронические или эпизодические ВЗК могут возникнуть как часть комплексной клинической картины и развиваются при нескольких аутовоспалительных расстройствах. Дефицит мевалонаткиназы (МКД) — это аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *MVK* и характеризуется фебрильными атаками, диареей, рвотой и болью в животе. Возникновение болей в животе и диареи, иногда с кровью и слизью, наряду с лейкоцитозом, хронической анемией и повышенной СОЭ могут вызвать подозрение на ВЗК [38]. В большинстве случаев воспаление кишечника происходит только при лихорадочных вспышках, однако использование глюкокортикоидов может скрыть характерную периодичность заболевания, снижая тяжесть проявления, но увеличивая частоту симптомов, что затрудняет диагностику [39]. В некоторых случаях пациенты с МКД могут иметь ВЗК ОРН с характеристиками неопределенного колита. Следует отметить, что лечение препаратами анти-IL-1 позволяет облегчить воспалительный колит, а также другие лихорадочные и воспалительные проявления, характерные для заболевания [40–42]. ВЗК могут быть более частыми и



серьезными у пациентов с мутацией в гене *MEFV*. Генетическое тестирование на мутации в *MEFV* может упростить диагностику семейной средиземноморской лихорадки и эффективное лечение ее колхицином [43, 44]. Например, миссенс-мутации (S707T) в гене *PLCG2* обнаружены в результате молекулярно-генетического анализа у двух пациентов, страдающих аутосомно-доминантным воспалительным заболеванием с тяжелыми энтероколитами и мягким иммунодефицитом, при этом не ясно, что способствует дефекту гипертрофии — кишечное воспаление или иммунодефицит [45]. Семейный холодовой синдром 2 — системное аутовоспалительное заболевание, вызываемое гетерозиготными мутациями в гене *NLRP12*. В клинике могут присутствовать боли в животе, рвота и афтозные язвы полости рта вместе с холод-индуцируемой лихорадкой и в некоторых случаях гипогаммаглобулинемией [46, 47]. Семейный холодовой синдром 4 — это аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое гетерозиготной мутацией в гене *NLRP4* с характерными периодическими эпизодами сыпи, артралгии, лихорадки после переохлаждения [48]. В одной семье описан синдром неонатального энтероколита, при котором отец и двое старших сыновей имели мутацию (V341A) в гене *NLRP4*. Показано также, что эта мутация, функционально связанная с усилением функции, косегрегирует в семье с болезнью [49]. S. Canna и соавт. [50] сообщают о миссенс-замене (T337S) в домене *NLRP4 NBD*, которая вызывает раннее появление периодических вспышек лихорадки и синдрома активации макрофагов (MAC).

#### Дефект цитотоксичности и гипертрофии

Ассоциация воспалительного энтероколита с MAC встречается также у пациентов с мутациями *XIAP*, как описано E. Worthey [51]. Действительно, дефицит *XIAP*, уже связанный с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом 2 (*XLP2*), может быть причиной БК, особенно в отсутствие MAC [52]. В частности, Y. Zeissig и соавт. [53] выявили частные варианты *XIAP* в отсутствие симптомов, связанных с *XLP2*, в когорте немецких мальчиков с ранним началом БК. Следует отметить, что активация макрофагов у больных с дефицитом *XIAP* является компенсационным явлением, поддерживаемым производством интерферонов лимфоцитами и природных киллерных клеток с нарушенной противовирусной способностью, при этом она не является аутовоспалительной. Аналогично развитие состояния, подобного БК, показано из-за дефицита, а не избытка функции *XIAP*, что приводит к дефектной активации NOD2 в моноцитах. В отличие от лимфогистиоцитоза ВЗК выявляется также у женщин при гетерозиготных мутациях в *XIAP* [54]. Воспалительный колит отмечался также в редких случаях у пациентов с X-сцепленным лимфопролиферативным синдромом,

хотя в этом случае механизмы не известны [55]. Синдром Германски—Пудлака (HPS) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся типичными синдромными проявлениями, в том числе альбинизмом, геморрагическим диатезом, пародонтитом, и пигментированными ретикулоэндотелиальными клетками. У пациентов HPS со специфическими мутациями в соответствующих генах (*HPS-1*, *HPS-4*, *HPS-6*) описано вовлечение важных органов, а тяжелый гранулематозный колит с патологическими особенностями наводит на мысль о БК [56—60]. Аутоиммунная энтеропатия вследствие расстройства врожденных и адаптивных иммунных ответов входит в состав проявлений X-сцепленной иммунной дисрегуляции, полиэндокринопатии, энтеропатической болезни и вызвана мутациями гена *FOXP3*. Хотя расстройство имеет отличительные особенности, что делает его хорошо отличимым от ВЗК, мутация в гене *FOXP3* недавно была описана при истинном фенотипе ВЗК [61]. Аутоиммунная энтеропатия описана (хотя она возникает реже) при аутоиммунном типе синдрома полиэндокринопатии [62]. В последние годы в ряде исследований подчеркивается этиологическая роль иммунорегуляторного цитокина *IL-10* и его рецептора в начале развития ВЗК и генетический анализ *IL10-10*, *IL10RA*, *IL10RB* стал обыденным для пациентов, у которых развились первые симптомы в 3 мес жизни, независимо от кровного родства родителей [63—73].

#### Дефекты фагоцитоза и нейтропении

Нейтрофильные дефекты часто ассоциируются с воспалением кишечника. В частности, у пациентов с болезнью накопления гликогена типа 1b выявлена дисфункция нейтрофилов и повышен риск развития БК-подобной болезни [74—76]. Аналогичным образом у субъектов с дефектом G6PC3 часто развиваются БК-подобные воспаления, что также связано с устойчивой T-клеточной лимфопенией [77]. Другие дефекты нейтрофилов, ассоциирующиеся с ранним началом ВЗК, включают дефицит адгезии лейкоцитов 1 (LAD1, ITGB2), который может быть связан с хроническим илеоколитом, ранним ЯК и неспецифической БК, а также бактериальными инфекциями [78, 79]. Однако лучше всего описанным дефектом фагоцитов, связанным с ВЗК ОРН, является хроническая гранулематозная болезнь (CGD), имеющая X-сцепленные и аутосомно-рецессивные формы. Тяжелые инфекции каталаза-положительных бактерий и грибов (как правило, с выраженными клиническими особенностями), случаи с клиникой начала в виде воспаления кишечника (чаще в первые месяцы жизни) не редки у лиц с аутосомно-рецессивным CGD [80—83]. ВЗК у пациентов с CGD воспроизводит особенности клиники БК [84]. S. Dhillon и соавт. [85] об-

наружили гетерозиготные мутации в генах *NADPH*, не приводящие к заметному иммунодефициту, но связанные с восприимчивостью к ВЗК ОРН. В патогенезе воспаления при CGD также можно выделить дефицит аутофагии, что приводит к аутовоспалительному ответу вследствие доминирования выброса IL1 [86]. Воспаление кишечника вследствие дефектов отбора и воспаления Т- и В-лимфоцитов является общей чертой нескольких заболеваний, влияющих на адаптивный иммунитет. Синдром Вискотта—Олдрича (Х-сцепленное заболевание) развивается вследствие мутации в гене *WASP*, часто с новорожденными или инфантильными геморрагическими и воспалительными колитами, которые могут возникать перед проявлениями типичных симптомов, таких как дерматит и инфекции [87, 88]. Тромбоцитопения с небольшими тромбоцитами, а в некоторых случаях и гипогаммаглобулинемия, как правило, с нормальным/высоким IgA, может помочь в постановке правильного диагноза [89]. Тяжелый комбинированный иммунодефицит (SCID) часто сопровождается энтеропатией и задержкой развития даже до инфекции. В некоторых случаях низкое количество лимфоцитов в течение года может вызвать подозрение на SCID. Однако в других случаях с мутациями в ассоциированных с SCID генами, такими как *DCLRE1C*, *RAG1*, *RAG2*, *LIG4*, *ADA*, *IL2RG*, *CD3G*, *ZAP70* и *LCK*, количество лимфоцитов может быть нормальным из-за развития дисфункциональных лимфоцитов [35, 90—94].

Редко SCID может присутствовать в течение многих лет только с ВЗК при отсутствии тяжелых инфекций. Наличие других признаков, таких как тяжелая экзематозная сыпь, должно вызвать подозрение на наличие SCID [91, 95]. Во всех этих случаях правильной диагностике может помочь только анализ групп лимфоцитов [96]. Общий вариабельный иммунодефицит (CVID) также связан с воспалением кишечника, но болезнь редко возникает в первые годы жизни [97, 98]. Развитие ВЗК, по-видимому, благоприятствует дисрегуляция Т-клеток, производящих цитокины [99]. Хотя CVID — это полигенное заболевание, существует небольшое число случаев из-за определенных дефектов в таких генах, как *LRBA*, *ICOS* и *IL-21*, которые часто могут приводить к более раннему началу заболевания. В частности, мутации гена *LRBA* найдены у пациентов, страдающих CVID с гипогаммаглобулинемией раннего начала, ВЗК, аутоиммунными цитопениями [98, 100]. N. Serwas и соавт. [101] выявили миссенс-мутацию в гене *LRBA* у молодой девушки с тяжелым началом ВЗК-подобной болезни без других проявлений иммунодефицита. Другие формы CVID, связанные с ВЗК, описаны при мутациях в генах *ICOS*, *CTLA-4*, *PD-1*, *IL-21*, *TNFRSF13B* и *COG6* [102—105]. ВЗК-подобный фенотип наблюдается также у пациентов с гипер-IgM-

синдромом в результате дефекта лиганда CD40, гена *A1D* и у пациентов с агаммаглобулинемией из-за дефектов в ВТК или *PIK3R1* [106—111].

### Нарушения апоптоза

Несколько клеточных механизмов, таких как эмбриональное развитие, дифференцировка клеток и выведение из кишечника и из других частей тела, регулируется каспазами, которые являются цистеиновыми протеазами. Дисфункция каспазы ассоциирована с ВЗК, в частности, *CASP8* участвует в воспалении слизистой оболочки и контролирует у больных БК некроз клеток Панета и гибель эпителиальных клеток [112]. Хорошо очерченные синдромы, связанные с ранним наступлением ВЗК множественной атрезии кишечника (MIA) в сочетании с SCID, вызваны мутациями в гене *TTC7A* [113]. Недавно MIA было зарегистрировано в разных семьях с очень ранней формой апоптотического энтероколита [114, 115]. Другое иммунодефицитное состояние, связанное с низким числом В-клеток и иммуноглобулинов, — трихогепатоэнтеральный синдром, синдромальная диарея обычно связана с мутациями в генах *TTC37* и *SKIV2L* [116—118]. Х-сцепленная ангидротическая эктодермальная дисплазия с иммунодефицитом, вызываемая мутацией в естественном модуляторе ядерного NFκB (NEMO), ассоциирована с эпителиальными и иммунными дефектами. Кроме синдромальных признаков эктодермальной дисплазии и восприимчивости к различным инфекциям, у пациентов часто присутствуют тяжелые хронические колиты, течение которых в некоторых случаях ухудшается после пересадки костного мозга, вероятно, вследствие приживления донорских иммунных клеток на фоне дефектного пула эпителиальных клеток [119, 120]. К другим синдромам с ранним началом хронической диареи и воспаления кишечника относятся дефекты *GUCY2C*, кишечных рецепторов для термостабильных бактериальных энтеротоксинов, участвующих в работе убиквитинредактирующего белкового комплекса, и *MASP2* который является важным бактерицидным фактором [121—123].

### Дефекты, влияющие на целостность кишечного барьера

Мутации в гене коллагена VII типа (*COL7A1*) вызывают дистрофический буллезный эпидермолиз из группы генодерматозов. ВЗК могут развиваться как вследствие мутаций в *COL7A1*, так и вследствие приобретенных дефектов в этом белке из-за аутоиммунитета [37, 124]. Другой молекулой, участвующей в кишечном барьере, является *ADAM17A*, которая связана с аутосомно-рецессивным синдромом новорожденных, характеризующимся ВЗК [125]. Рecessивные мутации в гене *KIND1/FERMT1* отвечают за синдром Киндлера, характеризующийся кожными пузырями,

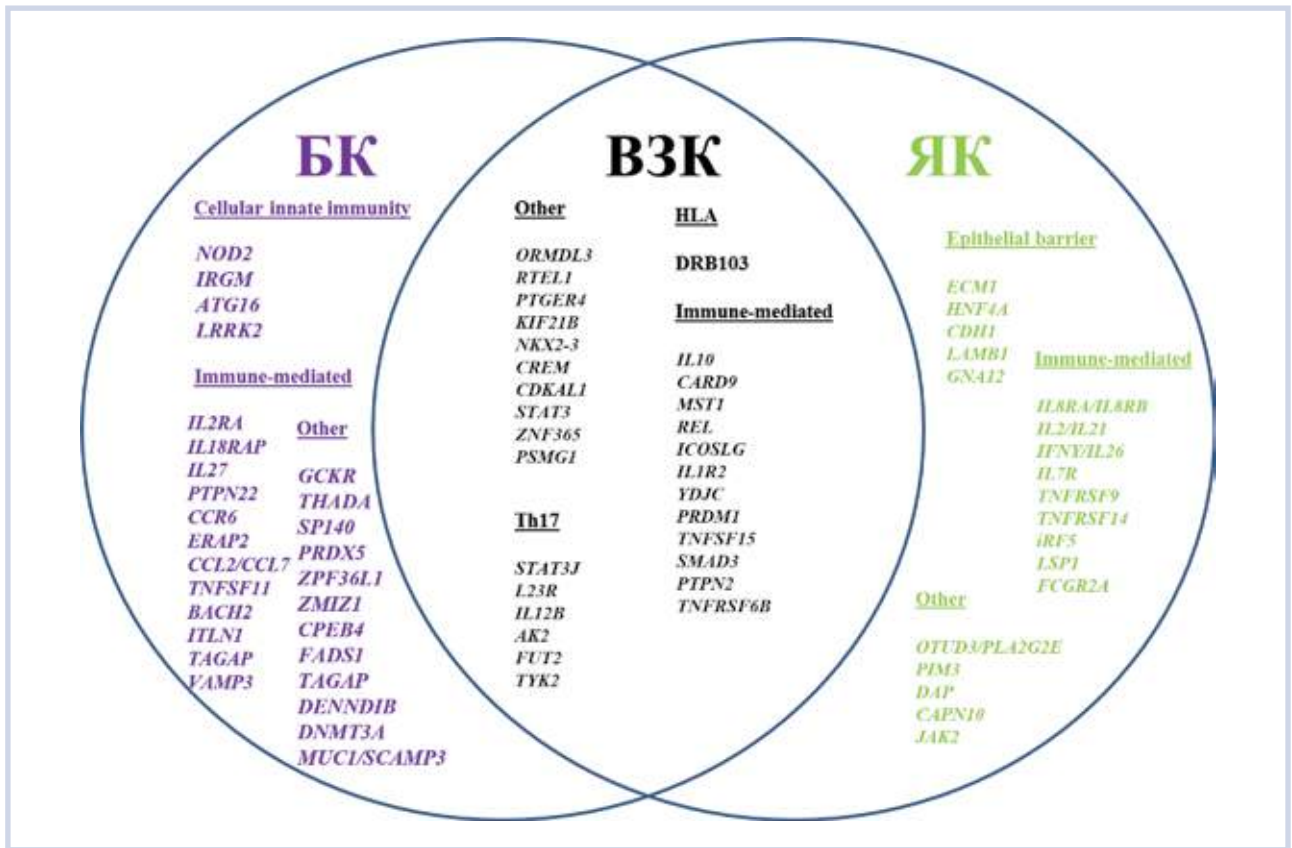


Рис. 2. Генетические факторы ЯК [132].

Fig. 2. Genetic factors of UC — ulcerative colitis [132].

пойкилодермией, фотосенситивностью, а иногда и ЯК-подобными желудочно-кишечными симптомами и геморрагической диареей [126]. ВЗК РН может наблюдаться также у больных с дефицитом EGFR вместе с заболеваниями кожи [127, 128]. Более сложным является, вероятно, патогенез ВЗК при синдроме Лойса—Дитца — аутомной болезни, вызываемой мутациями в генах *TGFBR1* и *TGFBR2*, которые кодируют соответственно рецепторы типа 1 и 2, для трансформирующего фактора роста  $\beta$  [129].

#### Генетические аспекты предрасположенности к воспалительным заболеваниям кишечника

В 2001 г. две независимые группы исследователей идентифицировали первый ген предрасположенности к БК под названием *NOD2* [130, 131]. В настоящее время известно более 163 генов (часть из них представлена на рис. 2), ассоциированных с ВЗК, из них около 110 ассоциировано как с БК, так и с неспецифическим ЯК, 23 гена специфичны только для ЯК и 30 генов ассоциированы только с БК [132].

Схема генов, ассоциированных с ВЗК, приведена на рис. 2.

Многие из генов, ассоциированных с ВЗК, участвуют в дифференцировке Т-клеток (например, ге-

ны интерлейкинов IL21, IL10,  $IFN\gamma$  и интерлейкинового рецептора IL7R). Большинство из них специфично ассоциированы с рецептором интерлейкина IL23R метаболическим путем (*IL23R*, *JAK2*, *STAT3*, *IL12B* и *PTPN2*) [131]. Также в патогенезе ВЗК участвуют гены TNF-сигнального пути, такие как *TNFRSF9*, *TNFRSF14* и *TNFSF15*. Данные гены кодируют белки с различными иммунными эффектами, включая системное воспаление и активацию транскрипционного фактора воспаления NF- $\kappa$ B. Для ряда генов известны клиничко-генетические корреляции между генотипом, выявленным у пробанда, и особенностями реализации фенотипа. Так, мутации и полиморфизмы в гене *NOD2* ассоциированы с локализацией БК в области подвздошной кишки и являются специфичными для фибростенозирующего фенотипа, т.е. хирургических осложнений в виде стриктур кишечника. Все пациенты с локализацией патологического процесса в подвздошной кишке имеют мутацию Leu1007fsX1008 в гомозиготной или компаунд-гетерозиготной форме. Мутации в транскрипционном факторе WNT пути (TCF-4) и гетеро- или гомозиготы по полиморфизму +1059G/G в гене С-реактивного белка ассоциированы с вовлечением в патологический процесс при БК тер-



минальной части подвздошной кишки [133—136]. Ряд полиморфизмов ассоциирован с локализацией патологического процесса не в области подвздошной кишки при БК. Так, полиморфизм rs7574865 в гене *STAT4* ассоциирован с локализацией патологического процесса в области толстой кишки [137—139].

В исследовании V. Annese и соавт. [140] показано, что гомозиготность по мутациям в гене *NOD2* ассоциирована с перианальной болезнью. Так, мутация *R702W* увеличивает, а мутация *G908R* уменьшает риск развития перианальной болезни [139]. При этом фенотипы, предрасполагающие к развитию различных осложнений в виде пенетраций и образования стриктур, ассоциированы с единственной мутацией *G908R* в гене *NOD2*. Гомозиготность по G-аллелю rs1363670 в гене *IL12B* ассоциирована с увеличением риска развития «болезни стриктур» и с уменьшением времени их образования.

В другом исследовании [141] показано, что G-аллель полиморфизма rs4958847 в гене *IRGM* ассоциирован с высоким риском возникновения неперианальной пенетрации.

Для ЯК выявлена зависимость между локализацией патологического процесса и генотипом пациента. Так, *HLA-DRB1 (DR13)* строго ассоциирован с панколитом, а *HLA-DRB1 (DR13)* — с дистальным вариантом неспецифического ЯК. Длительность течения обострений ЯК и тяжесть процесса, по-видимому, обусловлены и нутриционными нарушениями, способствующими развитию длительно не заживающих язв. Известно также, что в совокупности гомозиготы по мутациям в гене *NOD2* имеют более ранний возраст постановки диагноза по сравнению с гетерозиготами. Интересно отметить, что разные аллели в гене *HLA-DRB1* ассоциированы с разными внекишечными формами. Так, *DR13* ассоциирован с внекишечными симптомами при некротизирующем ЯК, а *DR3* — с внекишечными симптомами при БК.

Известны и данные о тактике ведения ЯК с длительным рецидивирующим течением у больных с последующим оперативным лечением. Так, M. Rousomoustakaki и соавт. [142] определили, что *HLA-DRD1\*0130*, регистрирующийся у 0,2—3,2% людей в общей популяции, в 14,1—25% случаев встречается при тяжелом течении ЯК и требует колэктомии и последующей послеоперационной метаболической коррекции. Тем не менее ряд терапевтов продолжают рекомендовать длительную консервативную терапию с применением ряда гормональных препаратов и дорогостоящей биотерапии (ремикеид, хумира и т.д.). Однако после наступления инвалидности и длительного периода нахождения на больничном листе пациенты все же попадают на хирургическое лечение, но уже с распространенным или осложненным ЯК, т.е. по поводу токсической дилатации, перфорации,

массивного кровотечения, малигнизации и с тяжелыми метаболическими нутриционными нарушениями. В связи с этим продолжаются дискуссии о более раннем применении оперативной коррекции у пациентов, обладающих генетической предрасположенностью к развитию тяжелого и осложненного ЯК. В то же время единой тактики в отношении показаний к выбору сроков операции от момента начала заболевания, продолжительности консервативной терапии гормонами, биопрепаратами и иммуносупрессорами, определения объема и программы (в том числе состава применяемых сред) нутриционной коррекции при ЯК до настоящего времени практически не существует. Тем не менее ряд авторов предлагают следующие подходы. Ю.А. Шельгин и Л.А. Благодарный [143], S. Travis и соавт. [144] считают, что в большинстве случаев заболевания ЯК современная терапия может контролировать лишь течение заболевания, а в связи с неэффективностью консервативной терапии в 10—30% случаев все равно выполняется хирургическое лечение. Известна также тактическая схема (рис. 3), когда операция выполняется после ряда консервативных мероприятий, — относительно ранняя колэктомия.

Однако ответ на вопрос, когда же заканчивать консервативное лечение и переходить к активной хирургической тактике, и в данной схеме пока не раскрыт. Существуют и другие схемы выбора тактики. Например, Л.Н. Костюченко [145] предложила тактику применения последовательной коррекции нутритивных нарушений при тяжелом ЯК вплоть до релаксационных мероприятий (табл. 2).

#### *Нутриогенетические аспекты воспалительных заболеваний кишечника*

В то же время выбор времени оперативного лечения (его своевременность) и оптимизация нутриционной метаболической коррекции здесь не освещены. В XXI веке с развитием современных нутригенетических технологий проблема выбора сроков перехода к хирургической коррекции с соответствующим нутриционным сопровождением и последующими рекомендациями для реабилитационного периода (ранний послеоперационный и отдаленный) может быть уточнена. Это обосновано не только в исследованиях, определяющих существующие специфические изменения в генах, но и некоторыми нутригеномными данными, т.е. сведениями о возможности влияния питательных веществ (нутриенты) на гены и на подбор в послеоперационном периоде индивидуальных «генетических диет». Это сравнительно новое направление нутрициологии на стыке диетологии/нутрициологии и генетики. К настоящему времени известен ряд ассоциаций между генотипом человека и широко распространенными заболеваниями. Однако лишь в последние два десятилетия под-



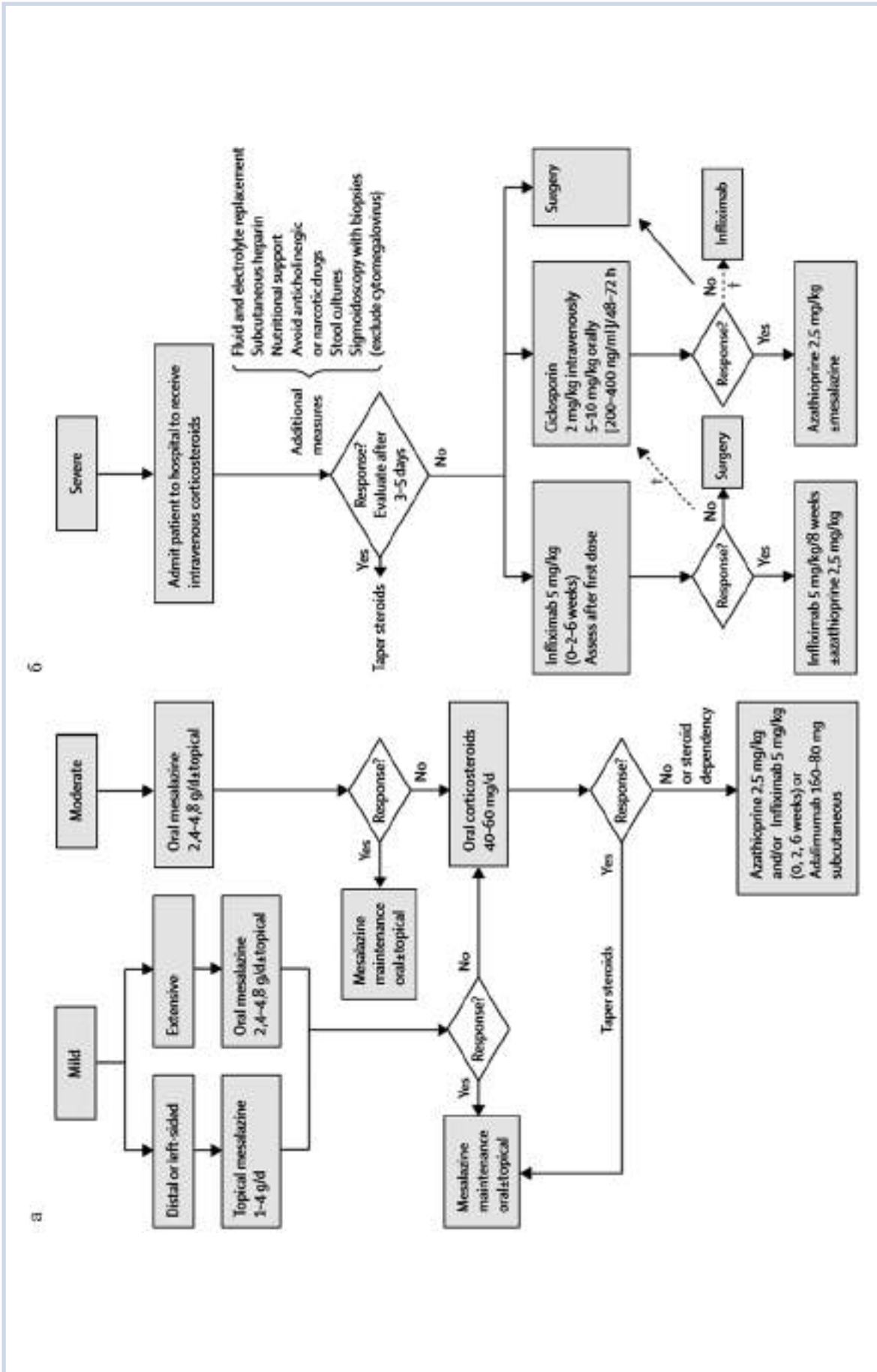


Рис. 3. Тактика ведения Больных ЯК.

а — алгоритм ведения больных с ЯК при легком или умеренном течении заболевания; б — алгоритм ведения больных с ЯК при тяжелом течении заболевания.

Fig. 3. The strategy for the treatment of patients with UC — ulcerative colitis.

а — algorithm for the treatment of patients with UC in the case of a mild or moderately severe clinical course of the disease; б — algorithm for the treatment of patients with UC in the case of a severe clinical course of the disease

Таблица 2. Схемы синдромной инфузионно-амиментационной коррекции при ЯК

Показатель/ вмешательство	Степень тяжести		
	легкая*	средняя**	тяжелая*** крайне тяжелая****
Метаболические сдвиги	Слабо или умеренно выражены	Значительно выражены при со- хранной или незначительно угле- тенной функции одного из лимити- рующих органов	Ярко выражены с резким уменьшением функций одного или двух лимитирующих органов
Питание	1. Диета. 2. Сипинг: сбалансированны- но с составами, предпочтитель- но с иммуномодулирующим эффектом (нутриэн иммун, фортимель и т.д.)	1. Диета. 2. Сипинг: нутрихим (аналог хими- са) + мукофальк в комплексе с дру- гими препаратами нутритивной поддержки (нефромин, диазон, нутриэн гепа). 3. Парентеральный компонент при соотношении АМК: У : Л = 1:1,5:0,5—1:0,8:1,2	1. Зондовая алиментационно- стимулирующая терапия. 2. Парентеральная внутривенная коррекция в центральную вену: коллоиды: кристаллоиды = 1 : 2, АМК: У : Л = 3 : 2 : 1 под при- крытием препаратов направ- ленного действия (корректоры функции печени, почек, кардиотропные препараты). По показаниям — расширенное трансфузионное пособие (эритромаасса и т.д.); форсированный диурез (возможна экстракорпоральная детоксикация); возможно применение 3 в 1 (кабивен)
Лекарственная терапия	Коррекция водно-электро- литных сдвигов, витаминно- коррекция, регуляторы цикла Кребса (янтавит, цитофлавин) цитофлавин)	1. Коррекция водно-электро- литных сдвигов, витаминно- коррекция, регуляторы цикла Кребса (янтавит, цитофлавин). 2. Анаболические препараты (ретаболтил). 3. Желательна коррекция микробиоценоза	1. Коррекция водно-электро- литных сдвигов, витаминно- коррекция, регуляторы цикла Кребса (янтавит, цитофла- вин). 2. Анаболические препараты (ретаболтил). 3. Обязательна коррекция ми- кробиоценоза

Примечание. \* — 1-я степень СНВ с индексом активности Мейо 1-4, Е1 0—1-й степени по Гебсу; \*\* — АРАСН < 11, 2—3-я степень СНВ; \*\*\* — АРАСН < 15, 3-я степень СНВ с индексом активности Мейо > 12 и Е1 4—5-й степени по Гебсу; \*\*\*\* — АРАСН > 15, полиорганная недостаточность; I — 1—2-я степень СНВ с индексом активности Мейо 5-12, Е1 1—2-я степень по Гебсу; II — 2—3-й степень СНВ с индексом активности Мейо 5-12, Е1 3-я степень по Гебсу; АМК — аминокислоты; У — углеводы; Л — липиды; СЭР — солевой энтеральный раствор.

тверждено взаимодействие нутриентов с генами, приводящее к патологическим состояниям. Некоторые нутриенты, такие как генистеин и изофлавоны, могут вызывать нарушение метилирования ДНК и гистонной структуры, тем самым активизируя молчащие гены, которые в свою очередь могут приводить к неконтролируемой пролиферации клеток и раку. Определение взаимосвязи между влиянием нутриентов в качестве провоцирующих факторов на развитие ряда заболеваний остается пока делом будущего.

#### **Воспалительные заболевания кишечника и микробиота кишечника**

Ранние исследования, изучающие роль бактерий в патогенезе ВЗК, фокусировались на поиске патогена, который запускает типичный воспалительный каскад, описанный при ВЗК. Многие организмы были изучены на эту роль: *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* и ряд *Proteobacteria*, включая энтеропеченочную *Helicobacter, non-jejuni/coli Campylobacter* и *E. coli*. К настоящему времени фокус сместился в сторону изменения микробиоты кишечника при ВЗК. Концепция измененной микробиоты кишечника или дисбиоза является, возможно, наиболее значительным событием в исследованиях ВЗК в последнее десятилетие.

Окончательное изменение нормальной микробиоты кишечника с нарушением хозяин-микробного мутализма, вероятно, — определяющее событие в развитии ВЗК [146].

Об изменениях в микробиоте кишечника неоднократно сообщалось у пациентов с ВЗК, с некоторыми отличиями, явно связанными с БК или неспецифическим ЯК: наиболее важным изменением было уменьшение числа *Firmicutes* [147]. Также в ряде сообщений упомянуто увеличение членов *Bacteroides phylum*, несмотря на снижение *Bacteroidetes* [148, 149].

Существует предположение, что пространственная реорганизация бактериальных видов у больных с ВЗК, *Bacteroides fragilis*, ответственна за большую долю бактериальной массы у больных с ВЗК по сравнению с контролем [150].

Снижение *Firmicutes species F. prausnitzii* задокументировано у больных БК, особенно БК подвздошной кишки, хотя увеличение *F. prausnitzii* было показано в педиатрической когорте, что предполагает более динамичную роль для видов и обуславливает важность дальнейшего изучения [151]. Результаты других исследований также продемонстрировали уменьшение разнообразия *Firmicutes* с уменьшением видов, обнаруженных у больных с ВЗК, по сравнению с контролем. Изменения в двух доминирующих ветвях (*Firmicutes u Bacteroidetes*) связаны с

увеличением числа бактерий *Proteobacteria phylum*, которые, по-видимому, играют ключевую роль в патогенезе ВЗК [152]. Результаты исследований показали сдвиг в сторону увеличения видов, относящихся к данному семейству, что предполагает роль агрессора в инициации хронического воспаления у пациентов с ВЗК [153]. Более специфичное увеличение *E. coli*, включая патогенные варианты, описано при БК подвздошной кишки. Метагеном пациентов с ВЗК содержит на 25% меньше генов по сравнению со здоровым кишечником, и результаты метапротеомных исследований показывают коррелирующее снижение белков и функциональных путей [154]. В частности, было показано, что БК подвздошной кишки ассоциирована с изменениями в бактериальном метаболизме углеводов и взаимодействии бактерия—хозяин [154]. Детальное исследование функционального дисбиоза во время ВЗК построено на этом, включая содержание микробного генного контента от 231 пациента и дополнительных 11 метагеномов [155]. В этом исследовании выявлено обогащение микробных путей толерантностью к окислительному стрессу, иммунных провалов и поглощения метаболитов с соответствующими дефицитами в биосинтезе SCFA, типичные кишечные углеводный метаболизм и биосинтетические аминокислотные процессы. Интригует, что аналогичные микробные метаболические сдвиги были отмечены при других воспалительных заболеваниях, таких как сахарный диабет 2-го типа, что подтверждает совокупный ответ микробиоты кишечника, приводящий к хроническому воспалению и активации иммунной системы. В дополнение данные последних работ указывают на роль вирусов в патогенезе ВЗК с подтвержденной экспансией у пациентов *Caudo-virales bacteriophages* [156].

В нескольких клинических исследованиях изучили подход корректировки микрофлоры больных с ВЗК; многие из этих работ предшествовали эпохе «омиксных» наук. Такие испытания обеспечивают доказательство концепции важности роли кишечной микробиоты при ВЗК, но индивидуальный подход с учетом сложной многофакторной природы ВЗК остается проблемой (особенно разных фенотипов и генотипов болезней и различных этапов патологического процесса, например профилактики, поддержания ремиссии, лечения рецидивов).

#### **Язвенный колит**

В рамках пробиотического исследования, в одном из больших клинических испытаний с использованием *E. coli Nissle 1917* для поддержания ремиссии при неспецифическом ЯК, 327 пациентов получали пробиотики или месазалин [157]. Обе процедуры были сочтены эквивалентными в отношении

рецидива. *E. coli Nissle* в настоящее время считается эффективной альтернативой 5-аминосалицилата для поддержания ремиссии при неспецифическом ЯК [158]. Опубликованы данные двух клинических испытаний с использованием многоцепочечного пробиотика VSL#3 для лечения неспецифического ЯК [159]. Они показывают, что высокие дозы улучшают течение болезни, но являются ли такие улучшения, в баллах, клинически значимыми для больных, особенно по сравнению с другими вариантами лечения, — по-прежнему необходимо исследовать. Альтернативный подход — пересадка всей микробиоты кишечника от здорового донора. Систематический обзор и метаанализ с включением девяти когортных исследований, восьми тематических исследований и одного рандомизированного контролируемого испытания показали 54 (45%) достижения клинической ремиссии из 119. После анализа когортных исследований оказалось, что 36% пациентов достигли клинической ремиссии [160]. В дальнейшем в двух рандомизированных контролируемых испытаниях ЯК показаны противоречивые результаты. В одном испытании, в котором две фекальные трансплантации были проведены через верхний путь желудочно-кишечного тракта, не показана разница в клинических или эндоскопических ремиссиях между фекальными трансплантациями и группой контроля [161]. Во втором исследовании, в котором пациентов с ЯК рандомизировали для загрузки фекальных клизм от здоровых доноров или плацебо-клизмы на 6 нед, продемонстрирована ремиссия у большого числа пациентов, учитывая фекальные трансплантации по сравнению с контрольной группой (получающей водяные клизмы) [162]. Остаются неизученными вопросы способа доставки, частоты доставки и оптимальных характеристик донор—реципиент.

### **Болезнь Крона**

Антибиотики эффективны, в частности, в группе больных с БК, но некоторые антибиотики могут быть пагубными в силу сложного взаимодействия между организмом пациента и микробиотой. У пациентов с БК, у которых были резекции, показано снижение скорости повторных случаев, если метронидазол или омидазол использованы в качестве профилактического лечения [163]. В нескольких исследованиях оценена конкретная роль антимикобактериальной терапии в лечении БК, но общие результаты неутешительны. Нет клинически значимых доказательств для применения пробиотиков при БК. Хотя открытое исследование фруктоолигосахаридов при БК показало положительные результаты, в последующих исследованиях не продемонстрированы клинические преимущества [164, 165].

### **Пукитис**

Реституционная проктоколэктомия с подвздошно-анальным анастомозом является операцией выбора для пациентов с ЯК, требующих хирургического вмешательства. Пукитисом страдают до 50% пациентов, хотя значительные клинические проблемы отмечены лишь у 10%.

Антибиотики используются в качестве первичной терапии; если один антибиотик неэффективен, можно использовать комбинацию из двух антибиотиков, применяя более длительные периоды времени, или антибиотики с учетом микрофлоры и индивидуальных особенностей пациента. VSL#3 снижает риск заболевания и поддерживает ремиссию при антибиотико-индуцированных заболеваниях при пукитисе [166]. Авторы метаанализа показали, что VSL#3 значительно снижает показатели клинических рецидивов при поддержании ремиссии у больных с пукитисом [167].

Учитывая недавние выводы, касающиеся последствий некоторых генетических мутаций в патогенезе ВЗК, текущие нутригенетические и нутригеномные подходы являются важными [168]. Пищевые компоненты могут изменять экспрессию генов в нормальном и измененном состоянии и таким образом выступать в качестве факторов риска и протективных факторов в развитии болезни [169]. Например, ген множественной лекарственной устойчивости 1 (*MDR1*) является вероятным геном предрасположенности к ВЗК, который кодирует Р-гликопротеин (170 кДа). Он уязвим для ингибирования, активации или индукции различными составляющими трав.

Например, куркумин, гинсеносиды и пиперин ингибируют Р-гликопротеин, а катехины из зеленого чая активируют Р-гликопротеин-опосредованный транспорт лекарств [170]. Кроме того, нутригеномные подходы используют знания о генах, участвующих в восприимчивости к болезням, с целью разработки диеты, которая потенциально может вылечить больного. Результаты некоторых исследований по разработке компонентов пищи или экстрактов показывают, что такое питание способно преодолеть функциональные последствия некоторых вариантов полиморфизмов, которые могут быть важны в лечении ВЗК (NOD2 3020insC) [171]. Эти подходы могут привести к разработке рецепта индивидуального питания на основе генетических вариаций и фенотипических проявлений у больных с ВЗК. Однако роль взаимодействия питательных веществ с генами в лечении больных ВЗК остается открытой и требует изучения в будущих клинических исследованиях.

Тем не менее в США и Европе уже появились компании — провайдеры нутригенетических услуг, которые предлагают разработку персональной диет-



ты, в том числе смесей для зондовой алиментации на основе генетического тестирования: клиент получает по почте набор для теста и анкету, которую нужно заполнить и отправить обратно вместе с образцом слюны. Специалисты проводят поиск полиморфизмов в генах костной системы, сердечно-сосудистой и системы детоксикации, на основе выявленных генетических особенностей составляют рекомендации по внесению в рацион изменений, способствующих нейтрализации генетической предрасположенности к каким-либо заболеваниям. В России такие услуги предлагают компании-посредники — Институт медицинской косметологии (Красноярск), Институт бинарного омоложения (Москва), Академия VIP (Нижний Новгород), которые принимают и переправляют биологический материал в западные лаборатории. При этом некоторые исследовательские группы и компании, работающие в области нутригеномики, например Chr. Hansen и Danone, объединились в Европейскую организацию нутригеномики (The European Nutrigenomics Organisation: linking genomics, nutrition and health research — NuGO) [172]. Другое перспективное направление — фармакогеномика. Использование принципа персонализации на основе генетического тестирования помогает не только оценить предрасположенность к развитию заболевания, но и подобрать лекарства в соответствии с генами пациента. Дело в том, что различные пациенты по-разному реагируют на различные лекарства. Генетический анализ может также подсказать, каких лекарств следует избегать конкретному больному, так как его ДНК может привести к побочным эффектам. Иными словами, фармакогеномика помогает повысить эффективность использования медикаментов и исключить непредвиденные реакции и побочные эффекты

Нами создана программа компьютерного персонализированного подбора корректоров возникающих

метаболических осложнений (нутриенты и фармаконутриенты) [173]. Прогнозирование вероятности развития патологии с осложненным течением на основе программы xGenCloud позволяет подтвердить целесообразность выбора более агрессивного (биотерапевтического, а при его неэффективности — хирургического) лечения в более ранний период (до возникновения тяжелых осложнений) [174]. Программа и клинические примеры описаны, в связи с чем данных здесь мы не приводим. Уточним лишь, что в настоящее время нутригеномика и генетика предрасположенности являются самостоятельной высокой технологией, позволяющей определиться в более раннем выборе хирургического лечения при генетически определенных ВЗК. Нами показано также, что такие заболевания (ЯК, в частности) протекают, как правило, тяжелее и достаточно часто сопровождаются хирургическими осложнениями и рефрактерными нутритивными нарушениями, что определяет показания к оперативным вмешательствам. С нашей точки зрения, по-видимому, целесообразно при генетически обусловленных ВЗК отдавать предпочтение хирургическому лечению в более ранний период при четко определенной программе нутриционного сопровождения. При отсутствии признаков генетической предрасположенности можно прибегать к длительной консервативной терапии с использованием современных биопрепаратов. Однако эта позиция требует еще более расширенных исследований. Вопросы нутригеномики к настоящему моменту также требуют дальнейшей разработки. В указе Президента РФ №622 от декабря 2016 г. намечены пути реализации развития генетических и нутригеномических исследований в медицине. Такая футурология уже начинает сбываться.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol.* 2001;7:175-184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v7.i2.175>
2. Lockhart-Mummery HE, Morson BC. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut.* 1960;1:87-105. <https://doi.org/10.1136/gut.1.2.87>
3. Leung JM, Sands LP, Wang Y, Poon A, Kwok PY, Kane JP, Pullinger CR. Apolipoprotein E e4 allele increases the risk of early postoperative delirium in older patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2007;107:3:406-411. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000278905.07899.df>
4. Курило Л.Ф., Андреева М.В., Коломиец О.В., Сорокина Т.М., Черных В.Б., Шилейко Л.В., Хаят С.Ш., Демикова Н.С., Козлова С.И. Генетические синдромы с нарушениями развития органов половой системы. *Андрология и генитальная хирургия.* 2013;4:17-27. [Kurilo LF, Andreeva MV, Kolomiets OL, Sorokina TM, Chernyh VB, Shileyko LV, Khayat SSH, Demikova NS, Kozlova SI. Geneticheskie sindromy s narusheniyami razvitiya organov polovoivoi sistemy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya.* 2013;4:17-27. (In Russ.)].
5. Демикова Н.С., Асанов А.Ю. Современное состояние, перспективы и роль клинической генетики в педиатрии. *Педиатрия.* 2012;91(3):53-58. [Demikova NS, Asanov AYU. Sovremennoe sostoyanie, perspektivy i rol' klinicheskoi genetiki v pediatrii. *Pediatriya.* 2012;91(3):53-58. (In Russ.)].
6. Alvarez-Garcia I, Miska EA. MicroRNA functions in animal development and human disease. *Development.* 2005;132:4653-4662. <https://doi.org/10.1242/dev.02073>

7. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIF, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;324:2:84-88. <https://doi.org/10.1056/nejm199101103240203>
8. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruis MA, Muris JW, Bergers JM, Goedhard J, Stockbrugger RW. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology.* 1997;113:2:377-382. <https://doi.org/10.1053/gast.1997.v113.pm9247453>
9. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD, Brant SR, Silverberg MS, Taylor KD, Barnada MM, Bitton A, Dasopoulou T, Datta LW, Green T, Griffiths AM, Kistner EO, Murtha MT, Regueiro MD, Rotter JI, Schumm LP, Steinhardt AH, Targan SR, Xavier RJ, Libioulle C, Sandor C, Lathrop M, Belaiche J, Dewit O, Gut I, Heath S, Laukens D, Mni M, Rutgeerts P, Van Gossum A, Zelenika D, Franchimont D, Hugot J-P, de Vos M, Vermeire S, Louis E, Cardon LR, Anderson CA, Drummond H, Nimmo E, Ahmad T, Prescott NJ, Onnie CM, Fisher SA, Marchini J, Ghori J, Bumpstead S, Gwilliam R, Tremelling M, Deloukas P, Mansfield J, Jewell D, Satsangi J, Mathew CG, Parkes M, Georges M, Daly MJ. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature genetics.* 2008;40:8:955-962. <https://doi.org/10.3410/f.1115764.572647>
10. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology.* 2008;135:1624-1635. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.07.068>
11. Bian Z, Li L, Cui J, Zhang H, Liu Y, Zhang CY, Zen K. Role of miR-150-targeting c-Myb in colonic epithelial disruption during dextran sulphate sodium-induced murine experimental colitis and human ulcerative colitis. *J Pathol.* 2011;225:544-553. <https://doi.org/10.1002/path.2907>
12. Xiao C, Calado DP, Galler G, Thai TH, Patterson HC, Wang J, Rajewsky N, Bender TP, Rajewsky K. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell.* 2007;131:146-159. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.07.021>
13. Takagi T, Naito Y, Mizushima K, Hirata I, Yagi N, Tomatsuri N, Ando T, Oyama Y, Isozaki Y, Hongo H, Uchiyama K, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshikawa T. Increased expression of microRNA in the inflamed colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25 Suppl 1:S129-S133. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2009.06216.x>
14. Wu F, Zhang S, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Meltzer SJ, Brant SR, Kwon JH. Identification of microRNAs associated with ileal and colonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:1729-1738. <https://doi.org/10.1002/ibd.21267>
15. Fasseu M, Tréton X, Guichard C, Pedruzzi E, Cazals-Hatem D, Richard C, Aparicio T, Daniel F, Soulé JC, Moreau R, Bouhnik Y, Laburthe M, Groyer A, Ogier-Denis E. Identification of restricted subsets of mature microRNA abnormally expressed in inactive colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2010;5:e13160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013160>
16. Pekow JR, Dougherty U, Mustafi R, Zhu H, Kocherginsky M, Rubin DT, Hanauer SB, Hart J, Chang EB, Fichera A, Joseph LJ, Bissonnette M. miR-143 and miR-145 are downregulated in ulcerative colitis: putative regulators of inflammation and protooncogenes. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:94-100. <https://doi.org/10.1002/ibd.21742>
17. Nguyen HT, Dalmaso G, Yan Y, Laroui H, Dahan S, Mayer L, Sitaraman SV, Merlin D. MicroRNA-7 modulates CD98 expression during intestinal epithelial cell differentiation. *J Biol Chem.* 2010;285:1479-1489. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.057141>
18. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V, Mari B, Barbry P, Mosnier JF, Hébuterne X, Harel-Bellan A, Mograbi B, Darfeuille-Michaud A, Hofman P. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2011;43:242-245. <https://doi.org/10.1038/ng.762>
19. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Anderson CA, Fisher SA, Roberts RG, Nimmo ER, Cummings FR, Soars D, Drummond H, Lees CW, Khawaja SA, Bagnall R, Burke DA, Todhunter CE, Ahmad T, Onnie CM, McArdle W, Strachan D, Bethel G, Bryan C, Lewis CM, Deloukas P, Forbes A, Sanderson J, Jewell DP, Satsangi J, Mansfield JC, Cardon L, Mathew CG. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39:830-832. <https://doi.org/10.1038/ng2061>
20. Zwiers A, Kraal L, van de Pouw Kraan TC, Wurdinger T, Bouma G, Kraal G. Cutting edge: a variant of the IL-23R gene associated with inflammatory bowel disease induces loss of microRNA regulation and enhanced protein production. *J Immunol.* 2012;188:1573-1577. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101494>
21. Wu F, Guo NJ, Tian H, Marohn M, Gearhart S, Bayless TM, Brant SR, Kwon JH. Peripheral blood microRNAs distinguish active ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:241-250. <https://doi.org/10.1002/ibd.21450>
22. Zahm AM, Thayu M, Hand NJ, Horner A, Leonard MB, Friedman JR. Circulating microRNA is a biomarker of pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:26-33. <https://doi.org/10.1097/mpg.0b013e31822200cc>
23. Paraskevi A, Theodoropoulos G, Papaconstantinou I, Mantzaris G, Nikiteas N, Gazouli M. Circulating MicroRNA in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2012;6:9: 900-904. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.02.006>
24. Duttagupta R, DiRienzo S, Jiang R, Bowers J, Gollub J, Kao J, Kearney K, Rudolph D, Dawany NB, Showe MK, Stamato T, Getts RC, Jones KW. Genome-wide maps of circulating miRNA biomarkers for ulcerative colitis. *PLoS One.* 2012;7:e31241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031241>
25. Griffiths-Jones S, Grocock RJ, van Dongen S, Bateman A, Enright AJ. miRBase: microRNA sequences, targets and gene nomenclature. *Nucleic Acids Res.* 2006;34:D140-D144. <https://doi.org/10.1093/nar/gkjl12>
26. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6:259-269. <https://doi.org/10.1038/nrc1840>
27. Pan X, Wang ZX, Wang R. MicroRNA-21: a novel therapeutic target in human cancer. *Cancer Biol Ther.* 2011;10:1224-1232. <https://doi.org/10.4161/cbt.10.12.14252>
28. Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY. miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene.* 2007;26:2799-2803. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210083>
29. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, Ménard S, Palazzo JP, Rosenberg A, Musiani P, Volinia S, Nenci I, Calin GA, Querzoli P, Negrini M, Croce CM. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.* 2005;65:7065-7070. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-05-1783>
30. Medina PP, Nolde M, Slack FJ. OncomiR addiction in an in vivo model of microRNA-21-induced pre-B-cell lymphoma. *Nature.* 2010;467:86-90. <https://doi.org/10.1038/nature09284>
31. Zhou R, Hu G, Gong AY, Chen XM. Binding of NF-kappaB p65 subunit to the promoter elements is involved in LPS induced transactivation of miRNA genes in human biliary epithelial cells. *Nucleic Acids Res.* 2010;38:3222-3232. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq056>
32. Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:778-788. <https://doi.org/10.1038/nri2655>
33. Janssen HL, Reesink HW, Zeuzem S, Lawitz E, RodriguezTorres M, Chen A, Davis C, King B, Levin AA, Hodges MR. A randomized, double-blind, placebo (plb) controlled safety and anti-viral proof of

- concept study of miravirsen (MIR), an oligonucleotide targeting miR-122, in treatment naïve patients with genotype 1 (gt1) chronic HCV infection [abstract]. *Hepatology*. 2011;54:1430A.
34. Rosen HR. Clinical practice. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2429-2438. <https://doi.org/10.1056/nejmcpl006613>
  35. Uhlig HH, Schwerdt T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, Ouahed J, Wilson DC, Travis SP, Turner D, Klein C, Snapper SB, Muise AM. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:990-1007.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023>
  36. Bianco AM, Zanin V, Girardelli M, Magnolato A, Martelossi S, Tommasini A, Marcuzzi A, Crovella S. A common genetic background could explain early-onset Crohn's disease. *Med Hypotheses*. 2012;78:520-522. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.01.023>
  37. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62:1795-1805. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303956>
  38. Oretti C, Barbi E, Marchetti F, Lepore L, Ventura A, D'Osualdo A, Gattorno M, Martelossi S, Tommasini A. Diagnostic challenge of hyper-IgD syndrome in four children with inflammatory gastrointestinal complaints. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:430-436. <https://doi.org/10.1080/00365520500327743>
  39. De Pieri C, Taddio A, Insalaco A, Barbi E, Lepore L, Ventura A, Tommasini A. Different presentations of mevalonate kinase deficiency: a case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33:437-442.
  40. Bader-Meunier B, Florkin B, Sibilia J, Acquaviva C, Hachulla E, Grateau G, Richer O, Farber CM, Fischbach M, Hentgen V, Jego P, Laroche C, Neven B, Lequerré T, Mathian A, Pellier I, Toutou I, Rabier D, Prieur AM, Cuisset L, Quartier P. Mevalonate kinase deficiency: a survey of 50 patients. *Pediatrics*. 2011;128:e152-e159. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3639>
  41. Levy M, Arion A, Berrebi D, Cuisset L, Jeanne-Pasquier C, Bader-Meunier B, Jung C. Severe early-onset colitis revealing mevalonate kinase deficiency. *Pediatrics*. 2013;132:e779-e783. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3344>
  42. Bianco AM, Girardelli M, Vozzi D, Crovella S, Kleiner G, Marcuzzi A. Mevalonate kinase deficiency and IBD: shared genetic background. *Gut*. 2014;63:1367-1368. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306555>
  43. Cardinale CJ, Kelsen JR, Baldassano RN, Hakonarson H. Impact of exome sequencing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6721-6729. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i40.6721>
  44. Egritas O, Dalgic B. Infantile colitis as a novel presentation of familial Mediterranean fever responding to colchicine therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53:102-105. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31820cfab1>
  45. Zhou Q, Lee GS, Brady J, Datta S, Katan M, Sheikh A, Martins MS, Bunney TD, Santich BH, Moir S, Kuhns DB, Long Priel DA, Ombrello A, Stone D, Ombrello MJ, Khan J, Milner JD, Kastner DL, Aksentijevich I. A hypermorphic missense mutation in PLCG2, encoding phospholipase C $\gamma$ 2, causes a dominantly inherited autoinflammatory disease with immunodeficiency. *Am J Hum Genet*. 2012;91:713-720. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.08.006>
  46. Jéru I, Duquesnoy P, Fernandes-Alnemri T, Cochet E, Yu JW, Lackmy-Port-Lis M, Grimprel E, Landman-Parker J, Hentgen V, Marlin S, McElreavey K, Sarkisian T, Grateau G, Alnemri ES, Amselem S. Mutations in NALP12 cause hereditary periodic fever syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1614-1619. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708616105>
  47. Borte S, Celiksoy MH, Menzel V, Ozkaya O, Ozen FZ, Hammarström L, Yildiran A. Novel NLRP12 mutations associated with intestinal amyloidosis in a patient diagnosed with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2014;154:105-111. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.07.003>
  48. Kitamura A, Sasaki Y, Abe T, Kano H, Yasutomo K. An inherited mutation in NLRC4 causes autoinflammation in human and mice. *J Exp Med*. 2014;211:2385-2396. <https://doi.org/10.1084/jem.20141091>
  49. Romberg N, Al Moussawi K, Nelson-Williams C, Stiegler AL, Loring E, Choi M, Overton J, Meffre E, Khokha MK, Huttner AJ, West B, Podoltsev NA, Boggon TJ, Kazmierczak BI, Lifton RP. Mutation of NLRC4 causes a syndrome of enterocolitis and autoinflammation. *Nat Genet*. 2014;46:1135-1139. <https://doi.org/10.1038/ng.3066>
  50. Canna SW, de Jesus AA, Gouni S, Brooks SR, Marrero B, Liu Y, DiMattia MA, Zaal KJ, Sanchez GA, Kim H, Chapelle D, Plass N, Huang Y, Villarino AV, Biancotto A, Fleisher TA, Duncan JA, O'Shea JJ, Benseler S, Grom A, Deng Z, Laxer RM, Goldbach-Mansky R. An activating NLRC4 inflammasome mutation causes autoinflammation with recurrent macrophage activation syndrome. *Nat Genet*. 2014;46:1140-1146. <https://doi.org/10.1038/ng.3089>
  51. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, Serpe JM, Dasu T, Tschannen MR, Veith RL, Basehore MJ, Broeckel U, Tomita-Mitchell A, Arca MJ, Casper JT, Margolis DA, Bick DP, Hessner MJ, Routes JM, Verbsky JW, Jacob HJ, Dimmock DP. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011;13:255-262. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>
  52. Speckmann C, Lehmborg K, Albert MH, Damgaard RB, Fritsch M, Gyrd-Hansen M, Rensing-Ehl A, Vraetz T, Grimbacher B, Salzer U, Fuchs I, Ufheil H, Belohradsky BH, Hassan A, Cale CM, Elawad M, Strahm B, Schibli S, Lauten M, Kohl M, Meerpohl JJ, Rodeck B, Kolb R, Eberl W, Soerensen J, von Bernuth H, Lorenz M, Schwarz K, Zur Stadt U, Ehl S. X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: the spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Clin Immunol*. 2013;149:133-141. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.07.004>
  53. Zeissig Y, Petersen BS, Milutinovic S, Bosse E, Mayr G, Peuker K, Hartwig J, Keller A, Kohl M, Laass MW, Billmann-Born S, Brandau H, Feller AC, Röcken C, Schrappe M, Rosenstiel P, Reed JC, Schreiber S, Franke A, Zeissig S. XIAP variants in male Crohn's disease. *Gut*. 2015;64:66-76. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306520>
  54. Aguilar C, Lenoir C, Lambert N, Bègue B, Brousse N, Canioni D, Berrebi D, Roy M, Gérard S, Chapel H, Schwerdt T, Siproudhis L, Schäppi M, Al-Ahmari A, Mori M, Yamaide A, Galicier L, Neven B, Routes J, Uhlig HH, Koletzko S, Patel S, Kanegane H, Picard C, Fischer A, Bensussan NC, Ruemmele F, Hugot JP, Lattour S. Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1131-1141.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.031>
  55. Meeths M, Entesarian M, Al-Herz W, Chiang SC, Wood SM, AlAtteqi W, Almazan F, Boelens JJ, Hasle H, Ifversen M, Lund B, van den Berg JM, Gustafsson B, Hjelmqvist H, Nordenskjöld M, Bryceson YT, Henter JI. Spectrum of clinical presentations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis type 5 patients with mutations in STXBP2. *Blood*. 2010;116:2635-2643. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-282541>
  56. Kouklakis G, Efremidou EI, Papageorgiou MS, Pavlidou E, Manolas KJ, Liratzopoulos N. Complicated Crohn's-like colitis, associated with Hermansky-Pudlak syndrome, treated with Infliximab: a case report and brief review of the literature. *J Med Case Rep*. 2007;1:176. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-176>
  57. Hazzan D, Seward S, Stock H, Zisman S, Gabriel K, Harpaz N, Bauer JJ. Crohn's-like colitis, enterocolitis and perianal disease in Hermansky-Pudlak syndrome. *Colorectal Dis*. 2006;8:539-543. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01046.x>
  58. Mora AJ, Wolfsohn DM. The management of gastrointestinal disease in Hermansky-Pudlak syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45:700-702. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182fd2742>



59. Echenique I, García González JM, Echenique IA, Izquierdo NJ, Mella JR, Barasorda E, Mella MT, Figueroa-Boilo S. Hermansky Pudlak syndrome: an unusual form of procto-colitis. *Bol Asoc Med P R*. 2008;100:76-79.
60. Anderson PD, Huizing M, Claassen DA, White J, Gahl WA. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS-4): clinical and molecular characteristics. *Hum Genet*. 2003;113:10-17. <https://doi.org/10.1007/s00439-003-0933-5>
61. Okou DT, Mondal K, Faubion WA, Kobrynski LJ, Denson LA, Mülle JG, Ramachandran D, Xiong Y, Svingen P, Patel V, Bose P, Waters JP, Prahalad S, Cutler DJ, Zwick ME, Kugathasan S. Exome sequencing identifies a novel FOXP3 mutation in a 2-generation family with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58:561-568. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000302>
62. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1049-1055.
63. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koltzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbrey A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361:2033-2045. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907206>
64. Glocker EO, Frede N, Perro M, Sebire N, Elawad M, Shah N, Grimbacher B. Infant colitis—it's in the genes. *Lancet*. 2010;376:1272. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61008-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61008-2)
65. Glocker E, Grimbacher B. Inflammatory bowel disease: is it a primary immunodeficiency? *Cell Mol Life Sci*. 2012;69:41-48. <https://doi.org/10.1007/s00018-011-0837-9>
66. Glocker EO, Kotlarz D, Klein C, Shah N, Grimbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1246:102-107. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06339.x>
67. Shah N, Kammermeier J, Elawad M, Glocker EO. Interleukin-10 and interleukin-10-receptor defects in inflammatory bowel disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012;12:373-379. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0286-z>
68. Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uygun DF, Frede N, Muise AM, Shteyer E, Filiz S, Chee R, Elawad M, Hartmann B, Arkwright PD, Dvorak C, Klein C, Puck JM, Grimbacher B, Glocker EO. Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:825-830. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.09.025>
69. Pigneur B, Escher J, Elawad M, Lima R, Buderus S, Kierkus J, Guariso G, Canioni D, Lambot K, Talbotec C, Shah N, Begue B, Rieux-Laucat F, Goulet O, Cerf-Bensussan N, Neven B, Ruemmele FM. Phenotypic characterization of very early-onset IBD due to mutations in the IL10, IL10 receptor alpha or beta gene: a survey of the Genius Working Group. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:2820-2828. <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000435439.22484.d3>
70. Moran CJ, Walters TD, Guo CH, Kugathasan S, Klein C, Turner D, Wolters VM, Bandsma RH, Mouzaki M, Zachos M, Langer JC, Cutz E, Benseler SM, Roifman CM, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Muise AM. IL-10R polymorphisms are associated with very-early-onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:115-123. <https://doi.org/10.1002/ibd.22974>
71. Marcuzzi A, Girardelli M, Bianco AM, Martelossi S, Magnolato A, Tommasini A, Crovella S. Inflammation profile of four early onset Crohn patients. *Gene*. 2012;493:282-285. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.11.043>
72. Mao H, Yang W, Lee PP, Ho MH, Yang J, Zeng S, Chong CY, Lee TL, Tu W, Lau YL. Exome sequencing identifies novel compound heterozygous mutations of IL-10 receptor 1 in neonatalonset Crohn's disease. *Genes Immun*. 2012;13:437-442. <https://doi.org/10.1038/gene.2012.8>
73. Lee CH, Hsu P, Nanan B, Nanan R, Wong M, Gaskin KJ, Leong RW, Murchie R, Muise AM, Stormon MO. Novel de novo mutations of the interleukin-10 receptor gene lead to infantile onset inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1551-1556. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.004>
74. Visser G, Rake JP, Labrune P, Leonard JV, Moses S, Ullrich K, Wendel U, Groenier KH, Smit GP. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. *Eur J Pediatr*. 2002;161 (Suppl 1):S83-S87. <https://doi.org/10.1007/s00431-002-1010-0>
75. Yamaguchi T, Ihara K, Matsumoto T, Tsutsumi Y, Nomura A, Ohga S, Hara T. Inflammatory bowel disease-like colitis in glycogen storage disease type 1b. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7:128-132. <https://doi.org/10.1097/00054725-200105000-0 0008>
76. Saltik-Temizel IN, Koçak N, Ozen H, Yüce A, Gürakan F, Demir H. Inflammatory bowel disease-like colitis in a young Turkish child with glycogen storage disease type 1b and elevated platelet count. *Turk J Pediatr*. 2005;47:180-182.
77. Bégin P, Patey N, Mueller P, Rasquin A, Sirard A, Klein C, Haddad E, Drouin É, Le Deist F. Inflammatory bowel disease and T cell lymphopenia in G6PC3 deficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33:520-525. <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9833-6>
78. D'Agata ID, Paradis K, Chad Z, Bonny Y, Seidman E. Leucocyte adhesion deficiency presenting as a chronic ileocolitis. *Gut*. 1996;39:605-608. <https://doi.org/10.1136/gut.39.4.605>
79. Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology*. 2001;121:958-964. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28022>
80. Schäppi MG, Smith VV, Goldblatt D, Lindley KJ, Milla PJ. Colitis in chronic granulomatous disease. *Arch Dis Child*. 2001;84:147-151. <https://doi.org/10.1136/adc.84.2.147>
81. Matute JD, Arias AA, Wright NA, Wrobel I, Waterhouse CC, Li XJ, Marchal CC, Stull ND, Lewis DB, Steele M, Kellner JD, Yu W, Merouch SO, Nauseef WM, Dinauer MC. A new genetic subgroup of chronic granulomatous disease with autosomal recessive mutations in p40 phox and selective defects in neutrophil NADPH oxidase activity. *Blood*. 2009;114:3309-3315. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-07-231498>
82. Al-Bousafy A, Al-Tubuly A, Dawi E, Zarooq S, Schulze I. Libyan Boy with Autosomal Recessive Trait (P22-phox Defect) of Chronic Granulomatous Disease. *Libyan J Med*. 2006;1:162-171. <https://doi.org/10.4176/060905>
83. Muise AM, Xu W, Guo CH, Walters TD, Wolters VM, Fattouh R, Lam GY, Hu P, Murchie R, Sherlock M, Gana JC, Russell RK, Glogauer M, Duerr RH, Cho JH, Lees CW, Satsangi J, Wilson DC, Paterson AD, Griffiths AM, Silverberg MS, Brumell JH. NADPH oxidase complex and IBD candidate gene studies: identification of a rare variant in NCF2 that results in reduced binding to RAC2. *Gut*. 2012;61:1028-1035. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300078>
84. Marks DJ, Miyagi K, Rahman FZ, Novelli M, Bloom SL, Segal AW. Inflammatory bowel disease in CGD reproduces the clinicopathological features of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:117-124. <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.72>
85. Dhillon SS, Fattouh R, Elkadri A, Xu W, Murchie R, Walters T, Guo C, Mack D, Huynh HQ, Baksh S, Silverberg MS, Griffiths AM, Snapper SB, Brumell JH, Muise AM. Variants in nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase complex components determine susceptibility to very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147:680-689.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.06.005>
86. De Luca A, Smeekens SP, Casagrande A, Iannitti R, Conway KL, Gresnigt MS, Begun J, Plantinga TS, Joosten LA, van der Meer JW, Chamilos G, Netea MG, Xavier RJ, Dinarello CA, Romani L, van de Veerdonk FL. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111:3526-3531. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322831111>



87. Catucci M, Castiello MC, Pala F, Bosticardo M, Villa A. Autoimmunity in wiskott-Aldrich syndrome: an unsolved enigma. *Front Immunol.* 2012;3:209. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00209>
88. Castiello MC, Bosticardo M, Pala F, Catucci M, Chamberlain N, van Zelm MC, Driessen GJ, Pac M, Bernatowska E, Scaramuzza S, Aiuti A, Sauer AV, Traggiai E, Meffre E, Villa A, van der Burg M. Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency perturbs the homeostasis of B-cell compartment in humans. *J Autoimmun.* 2014;50:42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.10.006>
89. Cannioto Z, Berti I, Martelossi S, Bruno I, Giurici N, Crovella S, Ventura A. IBD and IBD mimicking enterocolitis in children younger than 2 years of age. *Eur J Pediatr.* 2009;168:149-155. <https://doi.org/10.1007/s00431-008-0721-2>
90. Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, Schwarz K, Kalwak K, Markelj G, Avcin T, Qasim W, Davies EG, Niehues T, Ehl S. Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol.* 2011;141:73-82. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.05.007>
91. Villa A, Notarangelo LD, Roifman CM. Omenn syndrome: inflammation in leaky severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1082-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.037>
92. Ozgür TT, Asal GT, Cetinkaya D, Orhan D, Kiliç SS, Usta Y, Ozen H, Tezcan I. Hematopoietic stem cell transplantation in a CD3 gamma-deficient infant with inflammatory bowel disease. *Pediatr Transplant.* 2008;12:910-913. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3046.2008.00957.x>
93. Goldman FD, Ballas ZK, Schutte BC, Kemp J, Hollenback C, Noraz N, Taylor N. Defective expression of p56lck in an infant with severe combined immunodeficiency. *J Clin Invest.* 1998;102:421-429. <https://doi.org/10.1172/JCI3205>
94. Hauck F, Randriamampita C, Martin E, Gerart S, Lambert N, Lim A, Soulier J, Maciorowski Z, Touzot F, Moshous D, Quartier P, Heritier S, Blanche S, Rieux-Laucat F, Brousse N, Callebaut I, Veillette A, Hivroz C, Fischer A, Latour S, Picard C. Primary T-cell immunodeficiency with immunodysregulation caused by autosomal recessive LCK deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:1144-1152.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.029>
95. Faletta F, Bruno I, Berti I, Pastore S, Pirrone A, Tommasini A. A red baby should not be taken too lightly. *Acta Paediatr.* 2012;101:e573-e577. <https://doi.org/10.1111/apa.12018>
96. Notarangelo LD. Functional T cell immunodeficiencies (with T cells present). *Annu Rev Immunol.* 2013;31:195-225. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095927>
97. Rohr J, Pannicke U, Döring M, Schmitt-Graeff A, Wiech E, Busch A, Speckmann C, Müller I, Lang P, Handgretinger R, Fisch P, Schwarz K, Ehl S. Chronic inflammatory bowel disease as key manifestation of atypical ARTEMIS deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:314-320. <https://doi.org/10.1007/s10875-0099349-x>
98. Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Aljebreen A, Raddaoui E, Almomen AK, Al-Muhsen S, Geha RS, Alkuraya FS. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:481-488.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.043>
99. Agarwal S, Smereka P, Harpaz N, Cunningham-Rundles C, Mayer L. Characterization of immunologic defects in patients with common variable immunodeficiency (CVID) with intestinal disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:251-259. <https://doi.org/10.1002/ibd.21376>
100. Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, Simon AK, Moutschen M, Etzioni A, Mory A, Srugo I, Melamed D, Hulthenby K, Liu C, Baronio M, Vitali M, Philippet P, Dideberg V, Aghamohammadi A, Rezaei N, Enright V, Du L, Salzer U, Eibel H, Pfeifer D, Veelken H, Stauss H, Lougaris V, Plebani A, Gertz EM, Schäffer AA, Hammarström L, Grimbacher B. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet.* 2012;90:986-1001. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.015>
101. Serwas NK, Kansu A, Santos-Valente E, Kuloğlu Z, Demir A, Yaman A, Yaneth Gamez Diaz L, Artan R, Sayar E, Ensari A, Grimbacher B, Boztug K. Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21:40-47. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000266>
102. Takahashi N, Matsumoto K, Saito H, Nanki T, Miyasaka N, Kobata T, Azuma M, Lee SK, Mizutani S, Morio T. Impaired CD4 and CD8 effector function and decreased memory T cell populations in ICOS-deficient patients. *J Immunol.* 2009;182:5515-5527. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803256>
103. Salzer E, Kansu A, Sic H, Májek P, Ikinçioğullari A, Dogu FE, Prengemann NK, Santos-Valente E, Pickl WF, Bilic I, Ban SA, Kuloğlu Z, Demir AM, Ensari A, Colinge J, Rizzi M, Eibel H, Boztug K. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1651-1659.e12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.034>
104. Salzer U, Chapel HM, Webster AD, Pan-Hammarström Q, Schmitt-Graeff A, Schlesier M, Peter HH, Rockstroh JK, Schneider P, Schäffer AA, Hammarström L, Grimbacher B. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genet.* 2005;37:820-828. <https://doi.org/10.1038/ng1600>
105. Amosov IS, Skondin LA. A comparative evaluation of lung ventilation in patients with dust-caused bronchitis and pneumoconiosis using roentgenpneumopolygraphy. *Radiol Diagn (Berl).* 1990;31:49-56.
106. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, Fischer A, Tovo P, Bordignon P, Resnick I, Fasth A, Baer M, Gomez L, Sanders EA, Tabone MD, Plantaz D, Etzioni A, Monafó V, Abinun M, Hammarström L, Abrahamsen T, Jones A, Finn A, Klemola T, DeVries E, Sanal O, Peitsch MC, Notarangelo LD. Clinical spectrum of X-linked hyperIgM syndrome. *J Pediatr.* 1997;131:47-54. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(97\)70123-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(97)70123-9)
107. Wang LL, Zhou W, Zhao W, Tian ZQ, Wang WF, Wang XF, Chen TX. Clinical features and genetic analysis of 20 Chinese patients with X-linked hyper-IgM syndrome. *J Immunol Res.* 2014;2014:683160. <https://doi.org/10.1155/2014/683160>
108. Quartier P, Bustamante J, Sanal O, Plebani A, Debré M, Deville A, Litzman J, Levy J, Femand JP, Lane P, Horneff G, Aksu G, Yalçın I, Davies G, Tezcan I, Ersoy F, Catalan N, Imai K, Fischer A, Durandy A. Clinical, immunologic and genetic analysis of 29 patients with autosomal recessive hyper-IgM syndrome due to Activation-Induced Cytidine Deaminase deficiency. *Clin Immunol.* 2004;110:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2003.10.007>
109. Bestas B, Turunen JJ, Blomberg KE, Wang Q, Månsson R, El Andaloussi S, Berglöf A, Smith CI. Splice-correction strategies for treatment of X-linked agammaglobulinemia. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15:510. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0510-0>
110. Maekawa K, Yamada M, Okura Y, Sato Y, Yamada Y, Kawamura N, Ariga T. X-linked agammaglobulinemia in a 10-year-old boy with a novel non-invariant splice-site mutation in Btk gene. *Blood Cells Mol Dis.* 2010;44:300-304. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2010.01.004>
111. Conley ME, Dobbs AK, Quintana AM, Bosompem A, Wang YD, Coustan-Smith E, Smith AM, Perez EE, Murray PJ. Agammaglobulinemia and absent B lineage cells in a patient lacking the p85α subunit of PI3K. *J Exp Med.* 2012;209:463-470. <https://doi.org/10.1084/jem.20112533>
112. Becker C, Watson AJ, Neurath MF. Complex roles of caspases in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144:283-293. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.11.035>
113. Chen R, Giliani S, Lanzi G, Mias GI, Lonardi S, Dobbs K, Manis J, Im H, Gallagher JE, Phanstiel DH, Euskirchen G, Lacroute P, Bettinger K, Moratto D, Weinacht K, Montin D, Gal-

- lo E, Mangili G, Porta F, Notarangelo LD, Pedretti S, Al-Herz W, Alfahdli W, Comeau AM, Traister RS, Pai SY, Carella G, Facchetti F, Nadeau KC, Snyder M, Notarangelo LD. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:656-664.e17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.013>
114. Avitzur Y, Guo C, Mastropaolo LA, Bahrami E, Chen H, Zhao Z, Elkadri A, Dhillon S, Murchie R, Fattouh R, Huynh H, Walker JL, Wales PW, Cutz E, Kakuta Y, Dudley J, Kammermeier J, Powrie F, Shah N, Walz C, Nathrath M, Kotlarz D, Puchaka J, Krieger JR, Racek T, Kirchner T, Walters TD, Brummell JH, Griffiths AM, Rezaei N, Rashtian P, Najafi M, Monajemzadeh M, Pelsue S, McGovern DP, Uhlig HH, Schadt E, Klein C, Snapper SB, Muise AM. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146:1028-1039. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.015>
  115. Lemoine R, Pachlopnik-Schmid J, Farin HF, Bigorgne A, Debré M, Sepulveda F, Héritier S, Lemale J, Talbotec C, RieuxLaucat F, Ruemmele F, Morali A, Cathebras P, Nitschke P, BoleFeysot C, Blanche S, Brousse N, Picard C, Clevers H, Fischer A, de Saint Basile G. Immune deficiency-related enteropathylymphocytopenia-alopecia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1354-1364.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.019>
  116. Fabre A, Charroux B, Martinez-Vinson C, Roquelaure B, Odul E, Sayar E, Smith H, Colomb V, Andre N, Hugot JP, Goulet O, Lacoste C, Sarles J, Royet J, Levy N, Badens C. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet*. 2012;90:689-692. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.02.009>
  117. Fabre A, Martinez-Vinson C, Goulet O, Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-5>
  118. Fabre A, Breton A, Coste ME, Colomb V, Dubern B, Lachaux A, Lemale J, Mancini J, Marinier E, Martinez-Vinson C, Peretti N, Perry A, Roquelaure B, Venaille A, Sarles J, Goulet O, Badens C. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/tricho-hepato-enteric syndrome. *Arch Dis Child*. 2014;99:35-38. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-304016>
  119. Cheng LE, Kanwar B, Tcheurekdjian H, Grenert JP, Muskat M, Heyman MB, McCune JM, Wara DW. Persistent systemic inflammation and atypical enterocolitis in patients with NEMO syndrome. *Clin Immunol*. 2009;132:124-131. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.03.514>
  120. Mizukami T, Obara M, Nishikomori R, Kawai T, Tahara Y, Sameshima N, Marutsuka K, Nakase H, Kimura N, Heike T, Nunoi H. Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2012;32:39-49. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9600-0>
  121. Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, Tronstad RR, Pham KD, Johansson S, Håvik B, Tønder SL, Levy SE, Brackman D, Boman H, Biswas KH, Apold J, Hovdenak N, Visweswariah SS, Knappskog PM. Familial diarrhea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med*. 2012;366:1586-1595. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110132>
  122. Lohr NJ, Molleston JP, Strauss KA, Torres-Martinez W, Sherman EA, Squires RH, Rider NL, Chikwava KR, Cummings OW, Morton DH, Puffenberger EG. Human ITCH E3 ubiquitin ligase deficiency causes syndromic multisystem autoimmune disease. *Am J Hum Genet*. 2010;86:447-453. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.01.028>
  123. Stengaard-Pedersen K, Thiel S, Gadjeva M, Møller-Kristensen M, Sørensen R, Jensen LT, Sjøholm AG, Fugger L, Jensenius JC. Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med*. 2003;349:554-560. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022836>
  124. Freeman EB, Köglmeier J, Martinez AE, Mellerio JE, Haynes L, Sebire NJ, Lindley KJ, Shah N. Gastrointestinal complications of epidermolysis bullosa in children. *Br J Dermatol*. 2008;158:1308-1314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08507.x>
  125. Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, Plagnol V, Cabral RM, Brooke MA, van Heel DA, Ruschendorf F, Toynbee M, Walne A, O'Toole EA, Martin JE, Lindley K, Vulliamy T, Abrams DJ, MacDonald TT, Harper JI, Kelsell DP. Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion. *N Engl J Med*. 2011;365:1502-1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100721>
  126. Kern JS, Herz C, Haan E, Moore D, Nottelmann S, von Lilien T, Greiner P, Schmitt-Graeff A, Opitz OG, Bruckner-Tuderman L, Has C. Chronic colitis due to an epithelial barrier defect: the role of kindlin-1 isoforms. *J Pathol*. 2007;213:462-470. <https://doi.org/10.1002/path.2253>
  127. Campbell P, Morton PE, Takeichi T, Salam A, Roberts N, Proudfoot LE, Mellerio JE, Aminu K, Wellington C, Patil SN, Akiyama M, Liu L, McMillan JR, Aristodemou S, IshidaYamamoto A, Abdul-Wahab A, Petrof G, Fong K, Harnchoowong S, Stone KL, Harper JI, McLean WH, Simpson MA, Parsons M, McGrath JA. Epithelial inflammation resulting from an inherited loss-of-function mutation in EGFR. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2570-2578. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.164>
  128. Brooke MA, O'Toole EA, Kelsell DP. Exoming into rare skin disease: EGFR deficiency. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2486-2488. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.228>
  129. Naviglio S, Arrigo S, Martelossi S, Villanacci V, Tommasini A, Loganes C, Fabretto A, Vignola S, Lonardi S, Ventura A. Severe inflammatory bowel disease associated with congenital alteration of transforming growth factor beta signaling. *J Crohns Colitis*. 2014;8:770-774. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.013>
  130. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Curt Tysk, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:6837:599-603. <https://doi.org/10.1038/35079107>
  131. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran Th, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nufiez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:6837:603-606. <https://doi.org/10.1038/35079114>
  132. Jostins L. Dispatches from the functional phase of genome biology. *Genome Biol*. 2012;13(6):316. <https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-6-316>
  133. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, De Silva A, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(4):854-866. Erratum in: *Gastroenterology*. 2003;125(1):281. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32413>
  134. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, Vasilias EA, Kam LY, Rojany M, Papadakis KA, Rotter JI, Targan SR, Yang H. Mutations in NOD2 are associated with fibrotic disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;123:679-688. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35393>
  135. Homer CR, Richmond AL, Rebert NA, Achkar JP, McDonald C. ATG16L1 and NOD2 interact in an autophagy-dependent antibacterial pathway implicated in Crohn's disease pathogenesis. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1630-1641, 1641.e1-2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.006>
  136. Koslowski MJ, Kübler I, Chamaillard M, Schaeffeler E, Reinisch W, Wang G, Beisner J, Teml A, Peyrin-Biroulet L, Winter S, Herrlinger KR, Rutgeerts P, Vermeire S, Cooney R, Fellermann K, Jewell D, Bevins CL, Schwab M, Stange EF, Wehkamp J. Genetic variants of Wnt transcription factor TCF-4 (TCF7L2) putative

- promoter region are associated with small intestinal Crohn's disease. *PLoS One*. 2009;4:2:e4496.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004496>
137. Glas J, Seiderer J, Nagy M, Fries C, Beigel F, Weidinger M, Pfennig S, Klein W, Epplen JT, Lohse P, Folwaczny M, Göke B, Ochsenkühn T, Diegelmann J, Müller-Myhsok B, Roeske D, Brand S. Evidence for STAT4 as a common autoimmunegene: rs7574865 is associated with colonic Crohn's disease and early disease onset. *PLoS One*. 2010;5:4:e10373.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010373>
  138. Annese V, Piepoli A, Latiano A, Lombardi G, Napolitano G, Caruso N, Cocchiara E, Accadia L, Perri F, Andriulli A. HLA-DRB1 alleles may influence disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease: a critical reappraisal with review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(1):57-65; discussion 64-65.  
<https://doi.org/10.1007/s10350-004-0747-0>
  139. Waschke KA, Villani AC, Vermeire S, Dufresne L, Chen TC, Bitton A, Cohen A, Thomson A, Wild GE. Tumor necrosis factor receptor gene polymorphisms in Crohn's disease: association with clinical phenotypes. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(5):1126-1133.  
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40534.x>
  140. Annese V, Lombardi G, Perri F, D'Inca R, Ardizzone S, Riegler G, Giaccari S, Vecchi M, Castiglione F, Gionchetti P, Cocchiara E, Vigneri S, Latiano A, Palmieri O, Andriulli A. Variants of CARD15 are associated with an aggressive clinical course of Crohn's disease — an IG-IBD study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(1):84-92.  
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2005.40705.x>
  141. Henckaerts L, Van Steen K, Verstreken I, Cleynen I, Franke A, Schreiber S, Rutgeerts P, Vermeire S. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:9:972-980.e2.  
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.001>
  142. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, Landers C, Jewell DP. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112(6):1845-1853.  
<https://doi.org/10.1053/gast.1997.v112.pm9178675>
  143. *Справочник по колопроктологии*. Под ред. Ю.А. Шелыгина, Л.А. Благодарного. М.: Литтера; 2012;596. ISBN 9785423500696. [*Spravochnik po koloproktologii* [Tekst]. Pod red. YuA Shelygin, LA Blagodarnyi. M.: Litterra, 2012;596. (In Russ.)]. ISBN 9785423500696
  144. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996;38:6:905-910.  
<https://doi.org/10.1136/gut.38.6.905>
  145. Костюченко Л.Н. (ред.). *Нутрициология в гастроэнтерологии: Руководство для врачей*. М. 2013;432. [Kostyuchenko L.N. (red.). *Nutritsiologiya v gastroenterologii: Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: MK, 2013;432. (In Russ.)].
  146. Hold GL, Smith M, Grange C. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: what have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*. 2014;20:1192-1210.  
<https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1192>
  147. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2008;3:417-427.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.05.001>
  148. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, Parkes GC, Hudspith BN, Rayment N, Brostoff J, Parkhill J, Dougan G, Petrovska L. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC Microbiol*. 2011;11:7.  
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-11-7>
  149. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780-13785.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
  150. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3380-3389.  
<https://doi.org/10.1128/jcm.43.7.3380-3389.2005>
  151. Hansen R, Russell RK, Reiff C, Louis P, McIntosh F, Berry SH, Mukhopadhyaya I, Bisset WM, Barclay AR, Bishop J, Flynn DM, McGrogan P, Loganathan S, Mahdi G, Flint HJ, El-Omar EM, Hold GL. Microbiota of de-novo pediatric IBD: increased Faecalibacterium prausnitzii and reduced bacterial diversity in Crohn's but not in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1913-1922.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2012.335>
  152. Mukhopadhyaya I, Thomson JM, Hansen R, Berry SH, El-Omar EM, Hold GL. Detection of Campylobacter concisus and other Campylobacter species in colonic biopsies from adults with ulcerative colitis. *PLoS ONE*. 2011;6:e21490.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021490>
  153. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Inna Sekirov, Champion OL, Gaynor EC, Finlay BB. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. *Cell Host Microbe*. 2007;2:204.  
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.08.002>
  154. Erickson AR, Cantarel BL, Lamendella R, Darzi Y, Mongodin EF, Pan C, Shah M, Halfvarson J, Tysk C, Henriksat B, Raes J, Verberkmoes NC, Fraser CM, Hettich RL, Jansson JK. Integrated metagenomics/metaproteomics reveals human host-microbiota signatures of Crohn's disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e49138.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049138>
  155. Morgan XC, Tickle TL, Sokol H, Gevers D, Devaney KL, Ward DV, Reyes JA, Shah SA, LeLeiko N, Snapper SB, Bousvaros A, Korzeinik J, Sands BE, Xavier RJ, Huttenhower C. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. *Genome Biol*. 2012;13:R79.  
<https://doi.org/10.1186/gb-2012-13-9-r79>
  156. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, Droit L, Liu CY, Keller BC, Kambal A, Monaco CL, Zhao G, Fleshner P, Stappenbeck TS, McGovern D, Keshavarzian A, Mutlu EA, Sauk J, Gevers D, Xavier RJ, Wang D, Parkes M, Virgin HW. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015;160:447-460.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.002>
  157. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-1623.  
<https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
  158. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Öresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohn's Colitis*. 2012;6:991-1030.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.002>
  159. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, Forti G, Morini S, Hassan C, Pistoia MA, Modeo ME, Rodino S, D'Amico T, Sebkova L, Sacca N, Di Giulio E, Luzzo F, Imeño M, Larussa T, Di Rosa S, Annese V, Danese S, Gasbarrini A. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2218-2227.  
<https://doi.org/10.1038/ajg.2010.218>
  160. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2014;8:1569-1581.  
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.08.006>
  161. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Jan G, Tijssen, Hartman JHA, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-



- Vliegen EMH, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2015;149:110-118.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.045>
162. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;149:102-109.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001>
163. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, Peeters M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterol*. 1995;108:1617-1621. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90121-3](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90121-3)
164. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:348-355. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.074971>
165. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, Ng SC, McCarthy NE, Hart AL, Kamm MA, Sanderson JD, Knight SC, Forbes A, Stagg AJ, Whelan K, Lindsay JO. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. 2011;60:923-929. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.232025>
166. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol*. 2003;124:1202-1209. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00171-9](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00171-9)
167. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: metaanalysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:21-35. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000437495.30052.be>
168. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:458-466. <https://doi.org/10.1038/nri2340>
169. Lee G, Buchman AL. DNA-driven nutritional therapy of inflammatory bowel disease. *Nutrition*. 2009;25:885-891. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2009.06.011>
170. Zhou S, Lim LY, Chowbay B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab Rev*. 2004;36:57-104.
171. Philpott M, Mackay L, Ferguson LR, Forbes D, Skinner M. Cell culture models in developing nutrigenomics foods for inflammatory bowel disease. *Mutat Res*. 2007;622:94-102. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2007.04.013>
172. Astley SB, Elliott RM. (2007) The European Nutrigenomics Organisation: linking genomics, nutrition and health research. *Journal of the science of food and agriculture*. 2007;87(7):1180-1184. <https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2004.00431.x>
173. Угаров И.В., Черных В.Б., Шаркова И.В., Шарков А.А., Новоселова О.Г., Иванов Н.В., Потапов В.А. Экспертная система xGenCloud — инструмент предиктивной медицины. Сборник научных трудов «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». Под ред. А.Б. Масленникова. Вып. 25. Новосибирск. 2016;32-43. [Ugarov IV, Chernykh VB, Sharkova IV, Sharkov AA, Novosyolova OG, Ivanov NV, Potapov VA. Ekspertnaya sistema xGenCloud — instrument prediktivnoi meditsiny. Sbornik nauchnykh trudov «Molekulyarno-biologicheskie tekhnologii V meditsinskoj praktike». Pod red. AB Maslennikova. Vyp. 25. Novosibirsk, 2016;151:32-43. (In Russ.)].
174. Угаров И.В. Экспертная система xGenCloud для автоматического назначения и интерпретации результатов генетического тестирования. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2013615830, 20.06.13. [Ugarov IV. Ekspertnaya sistema xGenCloud dlya avtomaticheskogo naznacheniya i interpretatsii rezul'tatov geneticheskogo testirovaniya. Svidetel'stvo ob ofitsial'noi registratsii programmy dlya EVM №2013615830, 20.06.13. (In Russ.)].

Поступила 11.04.18

#### Информация об авторах:

Угаров Игорь Викторович — к.м.н., доц. каф. медицинской генетики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (МГМСУ), Москва, Россия, 127473; e-mail: iugarov@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-6149-2721>;

Смирнова Ольга Андреевна — мл.н.с. лаборатории нутрициологии МКНЦ ДЗМ; e-mail: lychkova@mail.ru

Костюченко Людмила Николаевна — д.м.н., проф., зав. лаб. нутрициологии Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения города Москвы (МКНЦ ДЗМ), Москва, Россия, 111123

Лычкова Алла Эдуардовна — д.м.н., зав. отд. патентоведения МКНЦ ДЗМ. Москва, Россия, 111123; e-mail: lychkova@mail.ru





## ДВАДЦАТЬ ЧЕТВЕРТАЯ ОБЪЕДИНЕННАЯ РОССИЙСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ

Уважаемые коллеги!

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) приглашает Вас принять участие в работе очередного съезда врачей-гастроэнтерологов страны – Двадцать четвертой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. ГастроНеделя состоится в Москве с 8 по 10 октября 2018 года в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ по адресу: проспект Вернадского, д. 84 (ст. метро “Юго-Западная”).

Программа Недели включает в себя обсуждение широкого круга теоретических и практических проблем современной гастроэнтерологии, эндоскопии, гепатологии, педиатрии, нутрициологии и других смежных с гастроэнтерологией дисциплин. Большинство приглашенных докладчиков – признанные отечественные и зарубежные лидеры мнения.

В рамках Объединенной Российской гастроэнтерологической недели в нескольких залах будут проходить научные симпозиумы. Как и на предыдущих Неделях будет продолжено обсуждение стандартов и практики оказания специализированной медицинской помощи и клинических рекомендаций по специальности “Гастроэнтерология”; лучшие специалисты проведут клинические симпозиумы Российской гастроэнтерологической ассоциации и выступят с лекциями мастер-класса. Планируется представление коллективов и школ, в течение многих лет развивающих отечественную медицину.

В период проведения ГастроНедели будет работать выставка современных лекарственных препаратов, медицинской техники и технологий, применяемых в гастроэнтерологии и лечебном питании, и специализированных изданий.

Перед Неделью с 5 по 7 октября 2018 года будет проведена Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА.

Вход на научные заседания ГастроНедели свободный.

Почтовый адрес для корреспонденции и справок: 127282, Москва, а/я 84, “ТАСТРО”.

Телефоны для справок: +7 926 213-25-52.

Электронная почта: [fn\\_fm@yandex.ru](mailto:fn_fm@yandex.ru), [rqa-org@yandex.ru](mailto:rqa-org@yandex.ru).

Адреса в интернете: [www.gastro.ru](http://www.gastro.ru), [www.liver.ru](http://www.liver.ru).

## Суточная рН-метрия пищевода и желудка: ошибки интерпретации данных и их клиническое значение

К.Т.Н., с.н.с. Г.А. ЯКОВЛЕВ<sup>1\*</sup>, к.м.н., с.н.с. В.О. КАЙБЫШЕВА<sup>2</sup>, д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ<sup>2</sup>,  
к.т.н. Л.Е. МИШУЛИН<sup>1</sup>, д.м.н., проф. Е.Д. ФЕДОРОВ<sup>2</sup>, д.м.н., проф. С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ЗАО НПП «Исток-Система», Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования** — сравнительная оценка диагностической ценности показателей кислотности суточных рН-грамм желудка и пищевода, рассчитанных традиционными методами (по сей день широко используемыми в клинических центрах Российской Федерации), и новых показателей кислотности, предложенных сотрудниками НПП «Исток-Система», рассчитанных с учетом средних концентраций ионов  $H^+$  суточных рН-грамм.

**Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ результатов суточных рН-грамм желудка и пищевода 30 пациентов с патологическим (более 14,72) обобщенным показателем DeMeester и 30 рН-грамм здоровых добровольцев (показатель DeMeester — менее 14,72) с применением существующих значений кислотности (медиана рН, среднеквадратичный рН, среднеарифметический рН, процент времени с рН <4, индекс кислотности, обобщенный показатель DeMeester) и новых показателей рН-грамм желудка и пищевода, основанных на применении значений рН, вычисленных по средней концентрации ионов  $H^+$ .

Для оценки кислотности пищевода предложен новый показатель: процент времени с рН <4, вычисленный с учетом фактических кислотностей (средние концентрации ионов  $H^+$ ) четырех интервалов рН (посредством применения коэффициентов):

— не менее 0,8 — менее 1,0;

— не менее 1,0 — менее 2,0;

— не менее 2,0 — менее 3,0;

— не менее 3,0 — менее 4,0.

**Результаты.** Установлено, что применение новых показателей кислотности обеспечивает более высокую точность определения среднесуточных уровней кислотности в желудке и пищеводе и процента времени с рН <4 в пищеводе по сравнению с использовавшимися ранее показателями кислотности.

**Заключение.** Применение среднесуточных показателей рН (медиана рН, среднеквадратичный рН, среднеарифметический рН) при оценке кислотности внутрижелудочного и внутрипищеводного рН за сутки может приводить к значительным искажениям результатов. Для получения истинных значений кислотности необходимо использовать показатели рН, вычисленные по средней концентрации ионов  $H^+$  в желудочном содержимом и в пищеводе за сутки. Это позволит значительно снизить вероятность ошибок, связанных с влиянием на среднесуточные рН приема пищи, дуоденогастральных рефлюксов (ДГР) и других факторов.

*Ключевые слова:* суточная рН-метрия, концентрация ионов водорода ( $H^+$ ).

## 24-hour esophageal and gastric pH monitoring: interpretation errors and their clinical significance

G.A. YAKOVLEV<sup>1\*</sup>, V.O. KAIBYSHEVA<sup>2</sup>, E.L. NIKONOV<sup>2</sup>, L.E. MISHULIN<sup>1</sup>, E.D. FEDOROV<sup>2</sup>, S.G. SHAPOVAL'YANTS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Istok-Sistema» Closed Joint-Stock Company, Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

**Aim.** To compare diagnostic value of traditional methods of 24-hour esophageal and gastric pH monitoring (which are still widely used in clinical centers of the Russian Federation) and new acidity data proposed by researchers of NPP «Istok-Sistema» considering mean  $H^+$ -ions concentrations in 24-hour pH test.

**Material and methods.** Data of 24-hour esophageal and gastric pH monitoring were analyzed in 30 patients with pathological (over 14.72) DeMeester generalized score and in 30 healthy volunteers (DeMeester index less than 14.72) using conventional acidity values (median pH, rms pH, arithmetic mean pH, time percentage of pH <4, acidity index, DeMeester generalized score) and new pH data based on mean  $H^+$ -ions concentrations in 24-hour pH test. New value was proposed to estimate esophageal acidity: time percentage of pH <4 calculated taking into account actual acidities (mean  $H^+$ -ions concentration) of four pH-ranges (using coefficients):

— not less than 0.8 — below 1.0;

— not less than 1,0 — below 2,0;

— not less than 2,0 — below 3,0;

— not less than 3,0 — below 4,0.

**Results.** It was found that new indicators provide more accurate determination of average daily esophageal and gastric acidity and time percentage of esophageal pH <4 compared to conventional methods.

**Conclusion.** Daily average pH values (median pH, rms pH, arithmetic mean pH) may be followed by significant errors in assessing 24-hour gastric and esophageal acidity. Mean  $H^+$ -ions concentration in the esophagus and stomach should be used to obtain true acidity. This will significantly reduce the likelihood of errors associated with effect of food intake, duodenogastric reflux (DGR) and other factors on average daily pH.

*Keywords:* 24-hour pH monitoring, hydrogen ions ( $H^+$ ) concentration.

В желудке здорового человека за сутки выделяется до 2—2,5 л желудочного сока, который состоит из воды, пепсиногена и соляной кислоты. Несмотря на то что доля соляной кислоты в желудочном соке не превышает 0,5%, кислотность желудочного сока крайне велика, что обеспечивает выраженные протеолитические и бактерицидные свойства секрета желудка, с одной стороны, и его крайне агрессивное воздействие на слизистую оболочку пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) — с другой.

Существует группа заболеваний, объединенных общим термином «кислотозависимые заболевания» (КЗЗ), в основе патогенеза которых лежит изменение секреции соляной кислоты желудочного сока или повышение длительности экспозиции агрессивного желудочного секрета на слизистой оболочке. В таких случаях оценка продукции и экспозиции кислоты позволяет правильно установить диагноз, провести дифференциальный диагноз, подобрать адекватную схему терапии.

Кислотность желудочного сока определяется по величине водородного показателя (рН) с помощью метода, получившего название «рН-метрия». Метод основан на измерении концентрации ионов  $H^+$  непосредственно в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) при помощи рН-зонда и соответствующего регистрирующего прибора (ацидогастрометр) с последующим вычислением рН, являющихся отрицательным десятичным логарифмом концентрации ионов  $H^+$ .

В настоящее время для оценки результатов продолжительной рН-метрии желудка и пищевода применяют различные показатели, отражающие кислотность желудочного сока: рН, вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$ , среднеарифметический рН, среднеквадратичный рН, медиана рН, процент времени с внутрипищеводным рН <4,0, индекс кислотности, обобщенный показатель DeMeester и т.д. [1—4].

На практике при вычислении среднего уровня рН суточной рН-граммы зачастую не учитывается, что показатель рН — отрицательный десятичный логарифм концентрации ионов  $H^+$ . Безразмерный показатель рН является отрицательной степенью кислотности. С увеличением рН с 2 до 3, т.е. на 1 ед., кислотность 0,01 моль/л уменьшается до 0,001 моль/л, т.е. в 10 раз. Именно поэтому среднее (среднеарифметическое) значение рН (отношение суммы всех значений рН суточной рН-граммы к их количеству) суточной рН-граммы не может быть использовано в качестве показателя кислотности желудочного сока.

Полученные при подсчете среднеарифметических значений рН результаты анализа рН-грамм не отражают истинного уровня кислотности желудочного сока в течение суток и вызывают затруднения у

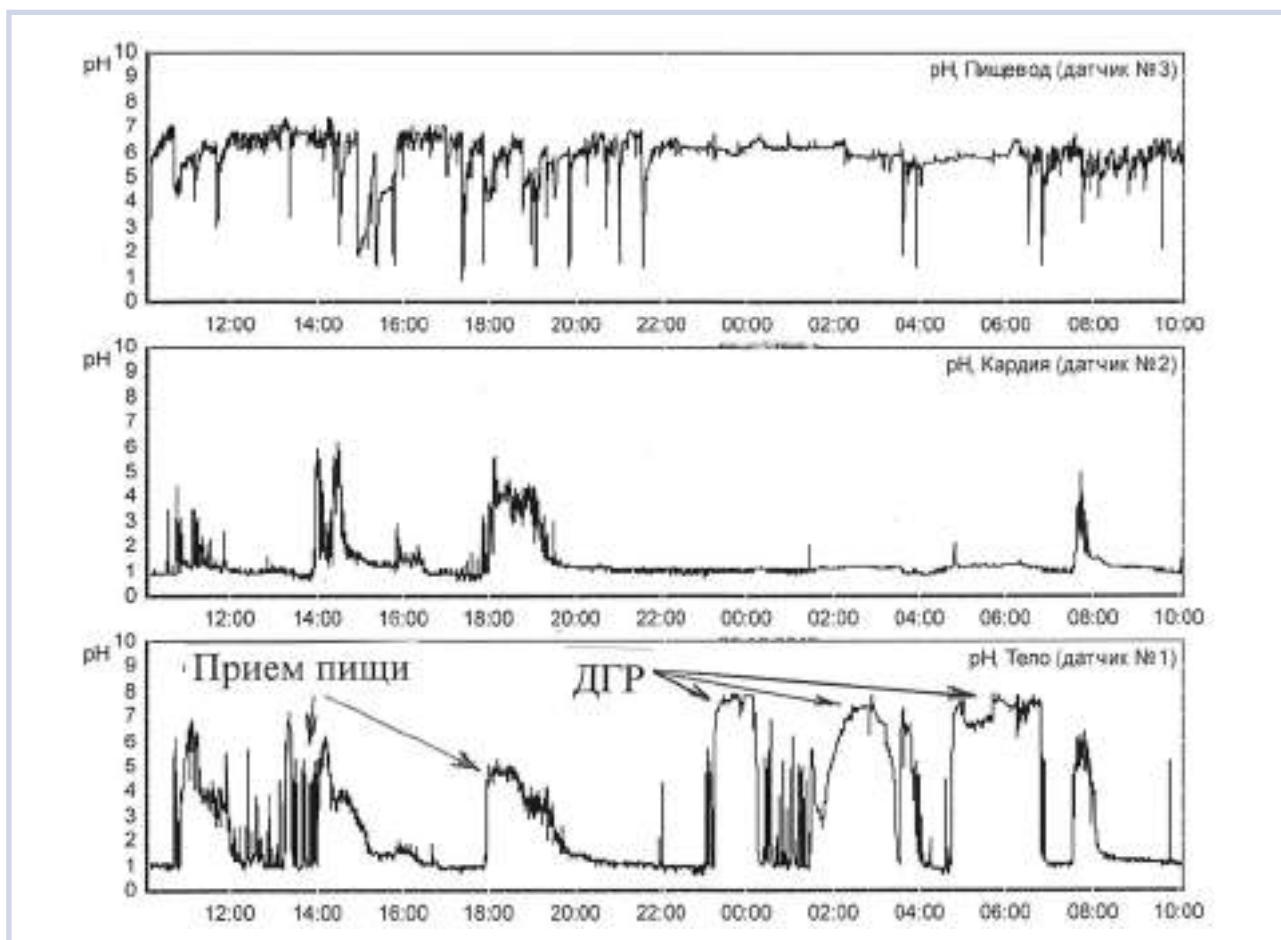
практических врачей при интерпретации заключений рН-грамм. Связано это с частым несоответствием величины среднесуточного желудочного рН (чаще всего демонстрирующего высокие значения в связи с эпизодами дуоденогастрального рефлюкса (ДГР), с приемом пищи), свидетельствующего в пользу гипоацидности секрета желудка, эпизодам с крайне низким внутрижелудочным рН (рН <1,6, гиперацидность) у одного и того же пациента.

Например, если в желудок пациента в период ДГР происходило очень кратковременное забрасывание щелочного содержимого ДПК с рН 7,1—7,9, то средние значения рН в желудке, вычисленные как среднеарифметический показатель, будут значительно завышены (средний рН 3,1, гипоацидность), даже если большую часть времени (48,1% времени исследования) секреция соляной кислоты в желудке была сохранена (рис. 1). Если же вычислять среднесуточную кислотность в теле желудка, ориентируясь на среднюю концентрацию ионов  $H^+$  в желудке за сутки, то рН оказывается равен 1,4 (гиперацидность), что отражает истинное состояние секреторной функции желудка. Таким образом, в желудке у пациента очень активно продуцируется соляная кислота, а временные повышения рН связаны не с гипоацидностью, а с эпизодами ДГР и буферным действием пищи.

Данный пример наглядно демонстрирует, что использование неадекватных показателей кислотности может привести к серьезным диагностическим ошибкам и роковым образом повлиять на тактику лечения, нивелируя весь смысл суточной рН-метрии пищевода и желудка. Очевидно, при заключении «гипоацидность» врач не будет иметь оснований для назначения антисекреторной терапии пациенту, который в действительности страдает заболеванием, в основе патогенеза которого лежит гиперсекреция соляной кислоты желудочного сока.

Описанные выше ошибки интерпретации данных суточной рН-метрии желудка ведут не только к неверной тактике лечения больных, но и к неоднозначным результатам научных и клинических исследований. Так, в работе И.Ю. Колесниковой и Е.К. Лукашевой [5] при обследовании 96 больных с рецидивом язвенной болезни желудка (ЯБЖ) в теле желудка среднее значение кислотности рН  $3,20 \pm 0,14$ , что соответствует гипоацидности, в то время как значения рН <1,6 в желудке у данной группы больных наблюдались более 50% от времени суток, что доказывает гиперацидность.

Результаты другой работы [6] по изучению уровня рН в кислотообразующей зоне желудка у 187 детей в возрасте от 9 до 16 лет с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта показали, что в теле желудка при среднем значении



**Рис. 1.** Суточная рН-метрия пищевода и желудка 37-летнего пациента.

Повышение рН в теле желудка в период ДГР и в период приема пищи; процент времени с рН <1,6 равен 48,1%; среднеарифметический рН за сутки равен 3,1 (гипоацидность); вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$  рН 1,4 (гиперацидность).

**Fig. 1.** 24-hour pH monitoring of the stomach and oesophagus of a 37 year old male patient.

Increased pH level in the body of the stomach during duodenogastric reflux and in the period of food intake; the time with pH <1,6 in percent — 48,1%; the daily mean arithmetic pH level is 3,1 (hypoacidity); the pH level calculated from the average  $H^+$ -ion concentration is 1.4 (hyperacidity).

кислотности рН 2,35 (гипоацидность) также наблюдалась кислотность рН <1,6 более чем в 50% от времени исследования, что достоверно свидетельствует о гиперацидности желудочного сока. В том же исследовании [6] в группе детей с эрозивно-язвенными поражениями пищевода, желудка и/или ДПК средний уровень кислотности в теле желудка составил  $2,27 \pm 0,16$  (гипоацидность), а время с гиперацидными значениями рН <1,6 составило 63,2% времени суточной рН-граммы. Главной причиной определения среднесуточной гипоацидности (рН  $2,35 \pm 0,06$ ) в данной работе при продолжительности гиперацидности (рН <1,6) в теле желудка от 50 до 63% было примененное среднеарифметического значения рН.

Для оценки результатов суточной рН-метрии пищевода применяются такие показатели, как экспозиция кислоты в пищеводе (время с рН <4) и обобщенный показатель DeMeester [4]. Границей между физиологическими и патологическими гастроэзофа-

геальными рефлюксами (ГЭР) считается значение DeMeester, равное 14,72 (норма менее 14,72). За границу патологической экспозиции кислоты в пищеводе, по данным различных исследований, принято время с рН <4,0 более 3,5, 4,2, 4,5 и даже 6% от времени исследования [7–11].

Согласно последним данным, именно оценка экспозиции кислоты в пищеводе (на 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера; НПС) обладает большей диагностической ценностью для верификации диагноза «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (ГЭРБ), нежели показатель DeMeester [11]. Важно, что при расчете данных показателей, также как и при расчете среднесуточного рН в желудке, не учитывается величина концентрации ионов  $H^+$  при всех гастроэзофагеальных рефлюксах с рН <4,0.

Примечательно, что показатель «индекс кислотности», предложенный в 2004 г. R. Tutuian, D. Castell [3] для повышения точности оценки уровня кислот-



ности (рН) желудка, определяемый по нижеприведенной формуле, также не учитывает логарифмическую зависимость рН от кислотности, т.е. от концентрации ионов  $H^+$ : (% времени рН <4 – % времени рН <3) × 1 + (% времени рН <3 – % времени рН <2) × 10 + (% времени рН <2 – % времени рН <1) × 100 + (% времени рН <1 – % времени рН <0,8) × 1000.

По мнению R. Tutuian, D. Castell [3], индекс кислотности не различает рН-уровни в каждом из четырех интервалов расчета. Так, в интервале рН от 2,01 до 2,99 концентрация ионов  $H^+$  для рН 2,01 примерно в 10 раз больше концентрации ионов  $H^+$ , чем при рН 2,99, а при расчете индекса кислотности применяется для всех значений интервала 2,01–2,99 один и тот же коэффициент 10.

Учитывая отсутствие адекватных показателей оценки кислотности желудочного сока и показателей, оценивающих повреждающее действие рефлюктата на слизистую оболочку пищевода, сотрудниками НПП «Исток-Система» были разработаны новые показатели анализа суточной рН-метрии.

Как указано в ранее опубликованной работе Г.А. Яковлева и соавт. [2], наиболее точными и правильными критериями оценки кислотности в желудке и пищеводе, определенной методом суточной рН-метрии, являются значения среднесуточного рН, вычисленные по средней концентрации ионов  $H^+$ , а также средние концентрации ионов  $H^+$  в рефлюктате желудочного содержимого в пищеводе.

## Материал и методы

Для повышения точности оценки кислотности желудочного сока и оптимизации диагностики ГЭРБ было проанализировано 30 суточных рН-грамм пациентов с патологическим обобщенным показателем DeMeester (>14,72) и 30 рН-грамм здоровых добровольцев, разработан способ расчета экспозиции кислоты в пищеводе в диапазоне рН 0,8–4,0 с учетом коэффициентов, учитывающих кислотности (средние уровни рН) четырех интервалов рН (таблица):

- не менее 0,8 – менее 1,0;
- не менее 1,0 – менее 2,0;
- не менее 2,0 – менее 3,0;
- не менее 3,0 – менее 4,0.

Например, в интервале рН от не менее 1,0 до менее 2,0 для среднего уровня рН 1,1 коэффициент кислотности равен  $0,0794$  (моль/л) × 100=7,94, а для среднего уровня рН 1,9 коэффициент кислотности равен  $0,0126$  (моль/л) × 100=1,26 (см. таблицу).

Современный программный комплекс GastroScan, поставляемый в составе приборов (Гастроскан-24, Гастроскан-ГЭМ, Гастроскан-ИАМ), может преобразовывать значения рН суточной рН-граммы пищевода в концентрации ионов водорода  $H^+$  и вычислять

Коэффициенты для значений рН в интервале от 0,8 до 4,0

Значение рН	Коэффициент (К)	Значение
0,8	$K_{0,8}$	15,85
0,9	$K_{0,9}$	12,60
1,0	$K_{1,0}$	10,0
1,1	$K_{1,1}$	7,94
1,2	$K_{1,2}$	6,31
1,3	$K_{1,3}$	5,01
1,4	$K_{1,4}$	3,98
1,5	$K_{1,5}$	3,16
1,6	$K_{1,6}$	2,51
1,7	$K_{1,7}$	1,99
1,8	$K_{1,8}$	1,58
1,9	$K_{1,9}$	1,26
2,0	$K_{2,0}$	1,00
2,1	$K_{2,1}$	0,794
2,2	$K_{2,2}$	0,631
2,3	$K_{2,3}$	0,501
2,4	$K_{2,4}$	0,398
2,5	$K_{2,5}$	0,318
2,6	$K_{2,6}$	0,251
2,7	$K_{2,7}$	0,199
2,8	$K_{2,8}$	0,158
2,9	$K_{2,9}$	0,126
3,0	$K_{3,0}$	0,100
3,1	$K_{3,1}$	0,0794
3,2	$K_{3,2}$	0,0631
3,3	$K_{3,3}$	0,0501
3,4	$K_{3,4}$	0,0398
3,5	$K_{3,5}$	0,0316
3,6	$K_{3,6}$	0,0251
3,7	$K_{3,7}$	0,0199
3,8	$K_{3,8}$	0,0158
3,9	$K_{3,9}$	0,0126

средний уровень рН по средней концентрации ионов  $H^+$  в интервале кислотности от рН ≥0,8 до рН <4,0, а также рассчитывать процент времени с кислотностью в диапазоне от рН ≥0,8 до рН <4.

## Результаты

Установлено, что при использовании среднего рН, вычисленного по средней концентрации ионов  $H^+$ , можно достоверно классифицировать среднесуточные показатели в теле желудка пациентов следующим образом:

- рН ≥1,6 – рН ≤2,0 – нормацидность;
- рН ≤1,5 – гиперацидность;
- рН >2,0 – рН ≤6,0 – гипоацидность;
- рН >6,0 – анацидность.

Показано, что достоверными среднесуточными значениями кислотности желудка и пищевода являются средние значения рН, вычисленные по средней концентрации ионов  $H^+$ . Именно эти показатели в сочетании с процентом времени с рН <1,6 в желудке

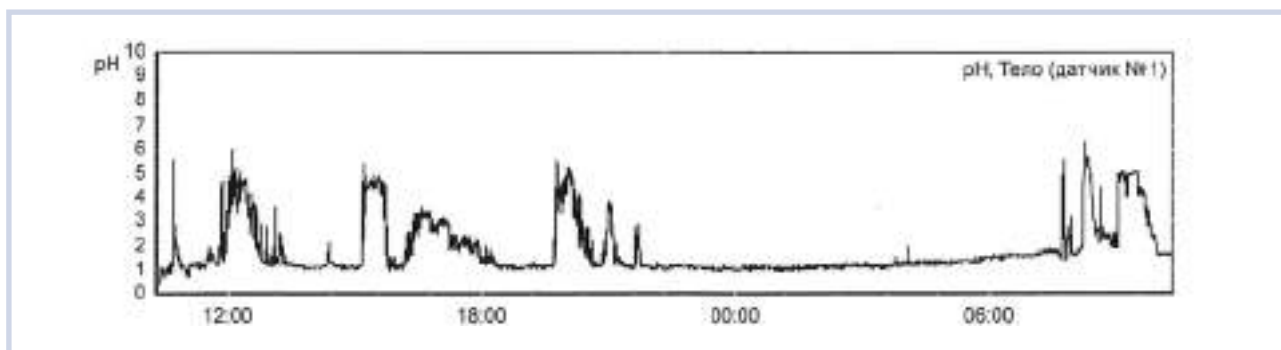


Рис. 2. рН-грамма тела желудка 37-летнего пациента.

Fig. 2. pH-gram of the body of the stomach of the 37 year old male patient.

и процентом времени с рН от 0,8 до 4 в пищеводе обеспечивают правильность установления преобладающих по времени уровней фактической кислотности в теле желудка и пищеводе, а следовательно, и высокую точность диагностики и эффективность лечения КЗЗ.

При исследовании уровней желудочной секреции соляной кислоты следует применять вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$  среднесуточный рН.

При исследовании кислотности пищевода (например, на 5 см выше НПС) также следует применять вычисленные по средней концентрации ионов  $H^+$  среднесуточный рН и средний уровень рН в диапазоне от 0,8 до 4,0, а также проценты времени с рН от 0,8 до 4,0, рассчитанные с учетом средних концентраций ионов  $H^+$  (моль/л) в четырех интервалах кислотности посредством применения коэффициентов (см. таблицу).

Например, из рис. 2 видно, что гиперацидность (рН < 1,6) в теле желудка пациента наблюдается в 61,9% от времени исследования; среднесуточный рН тела желудка, вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$ , равен 1,3 (гиперацидность). Среднеарифметическое же значение среднесуточного рН тела желудка составило 1,8 (нормаацидность). Значениям рН 1,3 и 1,8 соответствуют кислотности 0,0501 и 0,0158 моль/л, т.е. кислотность для рН 1,3, вычисленного по средней концентрации ионов  $H^+$ , больше кислотности для среднеарифметического рН 1,8 в 3,2 раза.

#### Клинические примеры

Рассмотрим показатели кислотности, применяемые в диагностике КЗЗ, на примерах.

Из анализа результатов рН-граммы пищевода (на 5 см выше НПС) пациентки И., 66 лет (рис. 3) следует, что обобщенный показатель DeMeester равен 13,80 (норма < 14,72); процент времени с рН < 4,0 равен 3,8% (норма < 4,5%); среднеарифметическое значе-

ние рН 5,7, медиана рН 5,8, что соответствуют норме для пищевода (норма рН 6—7).

В то же время вычисленная по средней концентрации ионов  $H^+$  среднесуточная кислотность в пищеводе (см. рис. 3) составляет рН 3,2, что почти в 2 раза меньше указанной нормы для пищевода.

Теперь рассчитаем процент времени с рН в диапазоне от 0,8 до 4,0 в четырех интервалах. Процент времени в интервале с  $0,8 < \text{pH} < 1,0$  равен 0. Проценты времени с кислотностью в диапазонах  $1,0 \leq \text{pH} < 2,0$ ;  $2,0 \leq \text{pH} < 3,0$ ;  $3,0 \leq \text{pH} < 4,0$  составили соответственно 1,4, 0,9, 1,4%, средние уровни рН в этих диапазонах равны 1,4; 2,3; 3,4, а коэффициенты  $K_{1,4}$ ,  $K_{2,3}$ ,  $K_{3,4}$  — соответственно 3,98; 0,501; 0,0398 (см. таблицу). Процент времени с рН < 4,0 с учетом фактической кислотности в указанных интервалах равен:  $1,4\% \times 3,98 + 0,9\% \times 0,5 + 1,4\% \times 0,0398 = 5,57 + 0,45 + 0,06 = 6,1\%$ . Таким образом, рассчитанный с учетом истинной кислотности процент времени с рН < 4,0 в пищеводе пациентки И. равен 6,1%, что превышает норму (норма < 4,5%).

Следовательно, среднесуточный рН 3,2 (в норме рН 6,0—7,0) и процент времени с рН < 4,0, рассчитанные с учетом средних концентраций ионов  $H^+$ , указывают на патологическое закисление пищевода пациентки И., хотя обобщенный показатель DeMeester находился в пределах нормальных значений (< 14,72).

Проведем анализ результатов суточной рН-граммы пищевода (датчик №3 на 5 см выше НПС) пациентки К., 48 лет (рис. 4). Обобщенный показатель DeMeester равен 8,82. Процент времени с рН < 4,0 без учета кислотности равен 2,5% (норма). Среднесуточный рН в пищеводе, вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$ , равен 3,1 (в норме рН 6,0—7,0). Процент времени с рН < 4,0, рассчитанный с учетом средних концентраций ионов  $H^+$  в четырех указанных диапазонах рН, равен 8,9% ( $0,1\% \times 15,85 + 1,4\% \times 5,01 + 0,6\% \times 0,501 + 0,4\% \times 0,0398$ ), что однозначно указывает на патологическое закисление пищевода пациентки К.

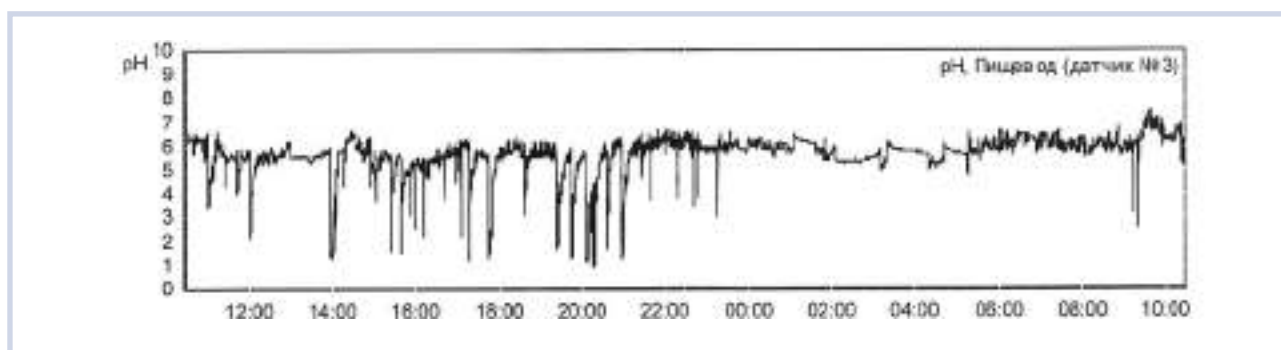


Рис. 3. рН-грамма пищевода (датчик №3 на 5 см выше НПС) пациентки И., 66 лет.

Fig. 3. pH-gram of oesophagus of a 66 year old female patient I. (sensor No3 is 5 cm above the lower oesophagal sphincter).

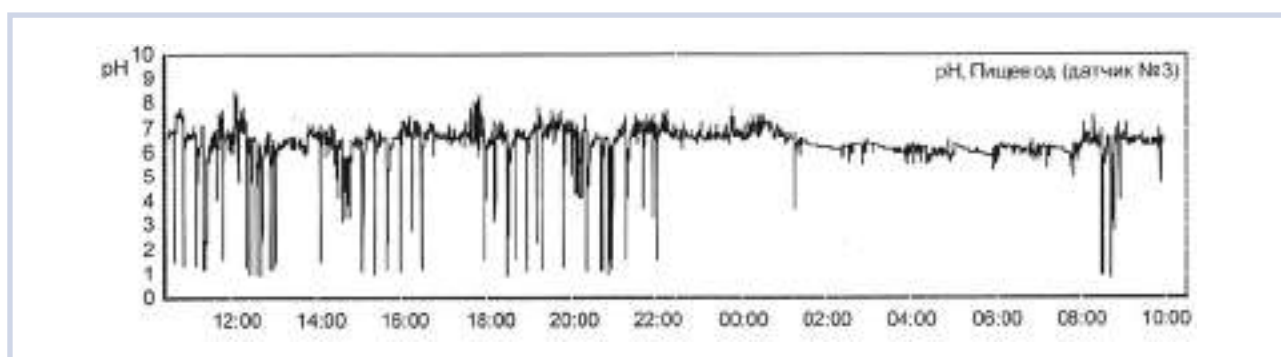


Рис. 4. Суточная рН-грамма пищевода (датчик №3 на 5 см выше НПС) пациентки К., 48 лет.

Fig. 4. pH-gram of oesophagus of a 48 year old female patient K. (sensor No3 is 5 cm above the lower oesophagal sphincter).

## Заключение

Вычисление рН по средней концентрации ионов  $H^+$  существенно повышает точность определения кислотности рН-грамм по сравнению со среднеарифметическим рН, среднеквадратичным рН, медианой рН.

Установлено, что достоверными значениями кислотности желудка и пищевода являются средние рН, вычисленные по средней концентрации ионов  $H^+$ . Именно эти показатели в сочетании с процентом времени с  $pH < 1,6$  в желудке и процентом времени с  $pH < 4,0$  в пищеводе обеспечивают правильность установления преобладающих по времени уровней фактической кислотности в теле желудка и в пищеводе, следовательно, и высокую точность диагностики и эффективность лечения КЗЗ.

При исследовании уровней желудочной секреции соляной кислоты следует применять вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$  среднесу-

точный рН. При исследовании кислотности пищевода (например, на 5 см выше НПС) также следует применять вычисленный по средней концентрации ионов  $H^+$  среднесуточный рН в пищеводе, а также процент времени с  $pH < 4,0$ , рассчитанный с учетом процентов времени и средних концентраций ионов  $H^+$  в четырех интервалах рН посредством применения коэффициентов (см. таблицу).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.Я., В.К., Е.Н., Л.М.

Сбор и обработка материала — Г.Я., В.К., Е.Н., Л.М., Е.Ф., С.Ш.

Статистическая обработка — Г.Я., В.К.

Написание текста — Г.Я., В.К.

Редактирование — Е.Н., Л.М., В.К.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яковлев Г.А. *Основы зондовой pH-метрии для гастроэнтерологии*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2016. [Yakovlev GA. *Osnovy zondovoj pH-metrii dlja gastrojenterologii*. M.: ID «Medpractica-M»; 2016. (In Russ.)].
2. Яковлев Г.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С. Критерии оценки кислотности в пищеводе. *РЖГК*. 2016;26(4):109. [Yakovlev GA, Storonova OA, Trukhmanov AS. Kriterii ocenki kislotnosti v pishheводе. *RZhGGK*. 2016;26(4):109. (In Russ.)].
3. Tutuian R, Castell DO, Xue S, Katz PO. The acidity index: a simple approach to the measurement of gastric acidity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19(4):443-448.
4. Campos GM, Peters JH, DeMeester TR, Oberg S, Crookes PF, Mason RJ. The pattern of esophageal acid exposure in gastroesophageal reflux disease influences the severity of the disease. *Arch Surg*. 1999;134(8):882-887.
5. Колесникова И.Ю., Лукашева Е.К. Кислотопродукция и ошлачивание при различной локализации язвы у больных язвенной болезнью желудка. *Гастроэнтерология*. 2010;2(3):43-44. [Kolesnikova IYu, Lukasheva EK. Kislotoprodukcija i oshlachivanie pri razlichnoj lokalizacii jazvy u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju zheludka. *Gastrojenterologija*. 2010;2(3):43-44. (In Russ.)].
6. Апенченко Ю.С., Иванова И.И., Розов Д.Н., Устинова О.К. *Показатели 24-часовой pH-метрии в теле желудка у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта*. Материалы XII Конгресса детских гастроэнтерологов России. [Apenchenko YuS, Ivanova II, Rozov DN, Ustinova OK. *Pokazateli 24-chasovoj pH-metrii v tele zheludka u detej s zabolevanijami verhnih otdelov pishhevaritel'nogo trakta*. Materialy XII Kongressa detskikh gastrojenterologov Rossii. (In Russ.)].
7. Портер Р. *Амбулаторная pH-метрия. Руководство по медицине. Диагностика и лечение*. М. 2015. [Porter R. *Ambulatornaja pH-metrija. Rukovodstvo po medicine. Diagnostika i lechenie*. M. 2015. (In Russ.)].
8. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 г. *Лечащий врач*. 2013;8:66-71. [Bel'mer SV, Privorotskij VF. Gastroezofageal'naja refljuksnaja bolezni' u detej: otechestvennyj rabochij protokol 2013. *Lechashhij vrach*. 2013;8:66-71. (In Russ.)].
9. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. *Методика проведения и клиническое значение импеданс-pH-мониторинга. Методические рекомендации*. М. 2013. [Bordin DS, Yanova OB, Valitova ER. *Metodika provedenija i klinicheskoe znachenie impedans-rN-monitoringa. Metodicheskie rekomendatsii*. M. 2013. (In Russ.)].
10. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой pH-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *РЖГК*. 2016;6:55-68. [Trukhmanov AS, Storonova OA, Ivashkin VT. Klinicheskoe znachenie 24-chasovoj pH-metrii v diagnostike i ocenke jeffektivnosti lekarstvennyh preparatov u bol'nyh s zabolevanijami pishheveda i zheludka. *RZhGGK*. 2016;6:55-68. (In Russ.)].
11. Roman S, Gyawali CP, Savarino E, Yadlapati R, Zerbib F, Wu J, Vela M, Tutuian R, Tatum R, Sifrim D, Keller J, Fox M, Pandolfino JE, Bredenoord AJ; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1-15. <https://doi.org/10.1111/nmo.13067>

Поступила 16.04.18



<https://doi.org/10.17116/dokgastro201870314>

## Состояние кишечной микробиоты и клинико-метаболические особенности у детей с избыточной массой тела и ожирением

Д.м.н., доц. М.М. ГУРОВА<sup>1\*</sup>, д.м.н., проф. В.П. НОВИКОВА<sup>1</sup>, д.м.н., проф. А.И. ХАВКИН<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет», Санкт-Петербург, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

В настоящее время микробиоту кишечника рассматривают в качестве фактора, инициирующего и поддерживающего нарушения энергетического баланса. Оценено состояние кишечной микробиоты у детей с избыточной массой тела и ожирением с помощью метода газовой хроматографии—масс-спектрометрии (ГХ—МС) для выявления изменений в микробных сообществах во взаимосвязи с состоянием желудочно-кишечного тракта, липидного и углеводного метаболизма. Были обследованы 120 детей в возрасте от 12 до 15 лет, из них 60 детей с избыточной массой тела (индекс массы тела — ИМТ —  $24,2 \pm 1,12$  кг/м<sup>2</sup>), составивших 1-ю группу, и 60 детей с ожирением 1—2-й степени, вошедших во 2-ю группу (ИМТ  $31,6 \pm 4,3$  кг/м<sup>2</sup>). Группу сравнения (3-я группа) составили 30 школьников с ИМТ  $17,9 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup> и 1-й группой здоровья.

Показано, что у детей 1-й и 2-й групп в 100% случаев выявлялись изменения состава микробиоты кишечника за счет как традиционно культивируемых штаммов, так и штаммов, не культивируемых обычными методами и обнаруживаемых методом ГХ—МС. Изменения со стороны кишечной микробиоты характеризовались снижением уровня представителей нормальной пристеночной микрофлоры (бифидобактерии, лактобациллы, пропионобактерии) и повышением уровня условно-патогенной микрофлоры (*Streptococcus mutans*, актинобактерии, клостридии, стафилококки, родококки) и грибов.

Выявлена взаимосвязь нарушений липидного метаболизма и изменений со стороны микробиоценоза кишечника, что позволило выделить микроорганизмы, обладающие проатерогенной активностью (*Str. mutans*, актинобактерии, клостридии), и микроорганизмы с защитными свойствами (бифидобактерии и пропионобактерии).

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, дети, ожирение, избыточная масса тела, газовая хроматография—масс-спектрометрия.

## The state of gut microbiota and clinical-metabolic features in children with overweight and obesity

M.M. GUROVA, V.P. NOVIKOVA, A.I. KHAVKIN

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia; <sup>2</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Gut microbiota is currently considered as the factor initiating and maintaining energy balance disturbances. It was analyzed the state of gut microbiota in children with overweight and obesity using gas chromatography—mass spectrometry (GC—MS) in order to determine the changes of microbial communities depending on the state of gastrointestinal tract, lipid and carbohydrate metabolism. There were 120 children aged 12—15 years. Group 1 included 60 children with overweight (BMI  $24.2 \pm 1.12$  kg/m<sup>2</sup>), group 2—60 children with obesity grade 1—2 (BMI  $31.6 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup>). Control group consisted of 30 schoolchildren with BMI  $17.9 \pm 1.1$  kg/m<sup>2</sup> and the 1<sup>st</sup> group of health.

Changes of gut microbiota due to conventionally cultivated strains and those diagnosed by only GC—MS were observed in all children of groups 1 and 2. These changes were presented by decreased level of normal microflora (bifidobacteria, lactobacilli, propionibacteria) and increased contents of opportunistic microflora (*Streptococcus mutans*, actinobacteria, clostridia, staphylococci, rhodococci) and fungi.

Correlation between lipid metabolism disturbances and changes of gut microbiota was revealed. Therefore, microorganisms with proatherogenic activity (*Str. mutans*, actinobacteria, clostridia) and those with protective properties (bifidobacteria and propionibacteria) were able to be determined.

**Keywords:** gut microbiota, children, obesity, overweight, gas chromatography—mass spectrometry.

Изменения со стороны кишечной микробиоты наряду с увеличением калорийности питания и уменьшением физических нагрузок рассматривают в качестве одной из причин распространения эпидемии ожирения во всем мире [1, 2]. Это обусловлено нарушением сигнальных взаимодействий между макроорганизмом и микробиотой, приводящих к дисрегуляции метаболических процессов в организ-

ме, что показано как на моделях с животными, так и у человека. Результаты исследований показали значительные различия в составе кишечной микрофлоры в зависимости от характера питания, что было продемонстрировано у детей из Буркина-Фасо, питающихся богатой пищевыми волокнами пищей, и итальянских детей, употребляющих традиционную «западную» пищу. Так, у детей из Буркина-Фасо до-

минирующим классом бактерий были *Bacteroidetes*, а у итальянцев — *Firmicutes* [3]. Выявленное нарушение соотношения *Bacteroidetes/Firmicutes* в пользу *Firmicutes* характерно для пациентов с ожирением. При этом в случае нормализации массы тела уровень *Bacteroidetes* может вновь повышаться [4, 5]. Принимая во внимание изменения в составе микробиоты у людей с ожирением, изучаются возможные кандидаты в «обесогенные» (от англ. obesity — ожирение) штаммы бактерий (участвующие в формировании и поддержании порочного круга патологических процессов при ожирении) и штаммы бактерий, обладающие защитными свойствами [5–7].

Изучение взаимосвязи кишечной микробиоты и регуляции энергетического баланса позволило выявить следующие важные аспекты функциональной активности кишечной микробиоты, имеющие значение в развитии ожирения:

1) участие в регуляции аппетита, энергопотребностей, в образовании и накоплении основных энергетических субстратов в организме за счет контроля двунаправленного обмена эндокринными, иммунными и нервными сигналами в контуре ЦНС—кишечник [8, 9]. Соответственно приобретенные количественные и качественные изменения со стороны кишечной микробиоты приводят к изменениям энергетического обмена (вследствие дополнительного образования энергетических субстратов и повышенного их поступления в жировые депо);

2) программирование метаболических процессов, благодаря чему возможно накопление «обесогенного» потенциала, и модификация метаболических процессов на всех этапах онтогенеза человека начиная с внутриутробного периода;

3) развитие инсулинорезистентности и воспаления низкой степени активности («метаболическая эндотоксемия»), приводящих к системным изменениям, характерным для ожирения, и способствующих развитию коморбидной патологии и прогрессированию метаболических нарушений.

Выявленные особенности метаболической активности кишечной микробиоты являются фактически еще одним эволюционно обусловленным механизмом регуляции потребления и расхода энергии. В случае необходимости микробиота способна увеличить усвоение энергии из пищи за счет метаболизма неперевариваемых пищевых волокон (ПВ), недоступных в качестве субстрата для ферментов пищеварительного конвейера организма. Данный метаболический путь можно расценивать как запасной, активизирующийся при энергетическом дефиците, в том числе при низкокалорийном питании, или при изменении состава микробиоценоза кишечника, опосредуемый образующимися в результате ферментации неперевариваемых ПВ короткоцепочечными жирны-

ми кислотами (КЦЖК). КЦЖК являются уникальными для каждого микробного сообщества в кишечнике благодаря эволюционно сложившемуся набору генов [4, 10]. В свою очередь профиль КЦЖК определяет количество дополнительно получаемой энергии [11]. В случае нарушения равновесия между основными сообществами микробов представители преобладающих родов повышают свою активность по извлечению энергии из пищи (по сравнению с бактериями, которых они заменили), что приводит к увеличению потребления калорий хозяином в сочетании со стимуляцией синтеза *de novo* триглицеридов в печени и накоплением их в жировых депо [7, 12–14]. Поэтому любое изменение в составе кишечной микробиоты потенциально приводит к изменениям энергетического баланса.

К КЦЖК, выполняющим основную функциональную нагрузку в энергетическом обмене (метаболизме жиров и углеводов), относятся ацетат, пропионат и бутират. Ацетат является субстратом для липогенеза *de novo* в печени, тогда как пропионат используется в реакциях глюконеогенеза [7]. Бутират поддерживает противовоспалительный потенциал желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижая проницаемость кишечной стенки. Поэтому уменьшение количества бактерий, продуцирующих бутират, ассоциировано с повышенным риском развития метаболических заболеваний.

Цель настоящего исследования — оценка состояния кишечной микробиоты у детей с избыточной массой тела и ожирением с помощью метода газовой хроматографии—масс-спектрометрии (ГХ—МС) во взаимосвязи с состоянием ЖКТ, липидного и углеводного метаболизма.

## Материал и методы

Были обследованы 120 детей в возрасте от 12 до 15 лет с избыточной массой тела (1-я группа) и ожирением 1—2-й степени (2-я группа). Группу сравнения (3-я группа) составили школьники 9—11-х классов с нормальной массой тела и 1-й группой здоровья (табл. 1).

Все пациенты (и/или их законные представители) дали добровольное информированное согласие на проведение инвазивных методов обследования. Методы исследования включали сбор анамнеза и жалоб, объективное обследование, клинический анализ крови, анализ мочи, биохимические анализы крови, анализ кала на наличие яиц глистов, скрытой крови, копрограмму. Оценка углеводного обмена включала определение следующих показателей: уровень глюкозы венозной крови натощак, инсулин в плазме крови (хемилюминесцентный иммунный анализ), вычисления индекса инсулинорезистент-

Таблица 1. Характеристика пациентов основных групп и группы сравнения ( $M \pm SD$ )

Показатель	1-я группа ( $n=60$ )	2-я группа ( $n=60$ )	3-я группа ( $n=30$ )	$p$
Девочки/мальчики	31/29	28/32	14/16	$>0,05$
Средний возраст, годы	$12,75 \pm 0,56$	$13,02 \pm 0,84$	$12,56 \pm 0,79$	$>0,05$
ИМТ у девочек, кг/м <sup>2</sup>	$24,5 \pm 1,16$	$32,7 \pm 5,07$	$18,4 \pm 1,2$	$p_{1,2; 1,3; 2,3} < 0,001$
ИМТ у мальчиков, кг/м <sup>2</sup>	$24,7 \pm 1,1$	$30,5 \pm 3,9$	$17,3 \pm 0,9$	$p_{1,2; 1,3; 2,3} < 0,001$

Таблица 2. Особенности диспепсических расстройств у детей с избытком массы тела и ожирением

Проявление синдрома диспепсии	Дети с избытком массы тела, абс. (%), 95% ДИ		$p$
	Дети с избытком массы тела, абс. (%), 95% ДИ	Дети с ожирением, абс. (%), 95% ДИ	
Изжога	31 (51,7) (42,38—61,02)	45 (75) (65,68—84,32)	0,008
Отрыжка	35 (58,3) (48,98—67,62)	47 (78,3) (68,98—87,62)	0,02
Тошнота	49 (81,7) (72,38—91,02)	43 (71,7) (62,38—81,02)	0,2
Рвота	17 (28,3) (18,98—37,62)	40 (66,7) (57,38—76,02)	0,0001
Чувство тяжести в эпигастральной области	42 (70) (60,68—79,32)	45 (75) (65,68—84,32)	0,54
Метеоризм	24 (40) (30,68—49,32)	19 (31,7) (22,38—41,02)	0,31
Урчание в животе	38 (63,3) (53,98—72,62)	53 (88,3) (78,98—97,62)	0,002
Стул, количество раз в неделю ( $M \pm SD$ )	$8,96 \pm 6,33$	$12,54 \pm 9,47$	0,02

ности (индекс НОМА-IR). Оценка липидного обмена проводилась с учетом Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике III пересмотра: оценивались значения общего холестерина; липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, коэффициента атерогенности (КА). Применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате Sonolina SL-1 (фирма «Siemens») по общепринятым методикам.

Забор образцов кала для исследования на дисбактериоз кишечника проводили с соблюдением стандартных рекомендаций. Результаты оценивали в соответствии с отраслевым стандартом «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (приказ №231 от 09.06.03). Оценку состояния пристеночной микробиоты проводили с помощью метода ГХ—МС.

Статистический анализ выполнен с помощью статистического пакета SSPS 13.0 для Windows. Полученные в результате исследования данные проанализированы с помощью описательной статистики с определением средней арифметической ( $M$ ) и стандартного отклонения ( $SD$ ). Нормальность распределения оценивали с применением критерия Шапиро—Уилка. Оценку статистической значимости различий для данных, имеющих нормальное распределение, проводили с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок, для сравнения качественных данных в двух группах рассчитывали доверительный интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ). Полученные результаты оценивали как статистически значимые при уровне вероятности  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клиническое состояние пациентов исследуемых групп характеризовалось отсутствием активно предъявляемых жалоб. При детальном опросе жалобы на периодические боли в верхней половине живота выявлялись практически у всех детей в обеих исследуемых группах: у 60 (100%; 95% ДИ 90,68—100) детей 1-й группы и у 56 (93,3%; 95% ДИ 83,98—100) детей 2-й группы ( $p=0,391$ ). Наиболее типичной локализацией болей была верхняя половина живота (преимущественно подложечная область и область правого подреберья) — 78 и 83% в 1-й и 2-й группах соответственно ( $p > 0,05$ ). Диспепсический синдром выявлялся более чем у 70% больных обеих групп: был представлен симптомами как желудочной, так и кишечной диспепсии (табл. 2).

Симптомы кишечной диспепсии в виде метеоризма и учащения стула присутствовали у каждого третьего пациента. У пациентов с ожирением выявлено учащение стула до 12—13 раз в неделю (в среднем 2 раза в сутки), при этом неоформленный стул выявлялся у 23 (38,3%; 95% ДИ 28,98—47,62) больных по сравнению с 7 (11,7%; 95% ДИ 2,38—21,02) у детей с избыточной массой тела ( $p=0,0008$ ) с частотой стула до 8 раз в неделю (в среднем 1 раз в день), что могло быть признаком нарушений со стороны кишечной микробиоты.

При УЗИ внутренних органов выявлены изменения, представленные в табл. 3.

Особенности состояния микрофлоры толстой кишки по результатам бактериологического исследования представлены в табл. 4.

При оценке полученных данных обращают на себя внимание более низкие показатели основных

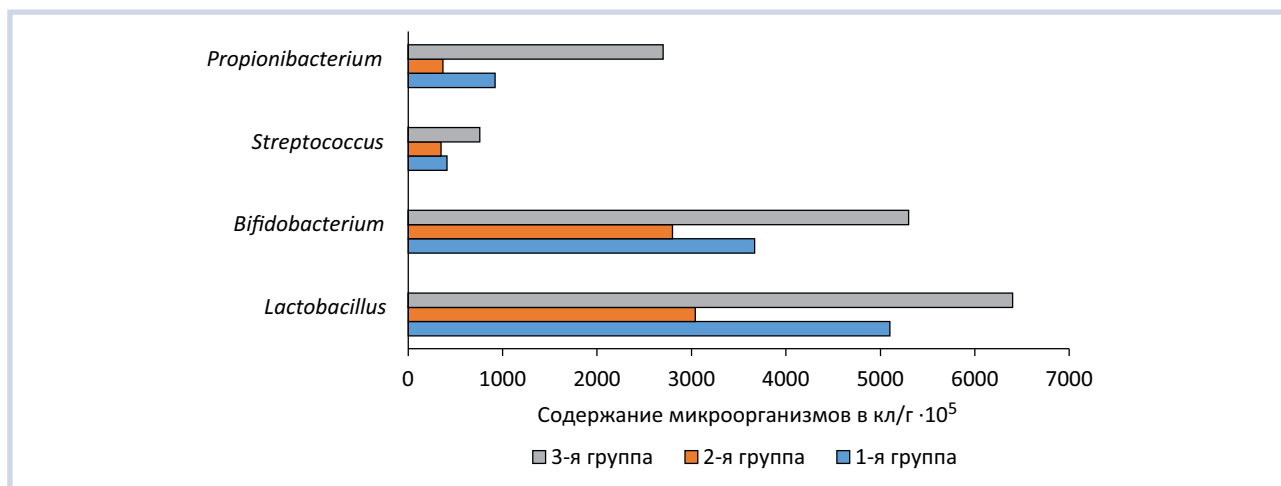
Таблица 3. Изменения со стороны печени и поджелудочной железы (по данным УЗИ) ( $M \pm SD$ )

Сонографический признак	1-я группа ( $n=60$ )	2-я группа ( $n=60$ )	3-я группа ( $n=30$ )	$p$
Размер левой доли печени, мм	62,69±11,33	72,82±11,23	58,1±7,2	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,05$ $p_{2,3}=0,0001$
Размер правой доли печени, мм	116,7±8,84	134,25±13,9	110,1±8,8	$p_{1,2}=0,001$ $p_{1,3}=0,001$ $p_{2,3}=0,0001$
I сегмент печени, % от общего объема печени	29,02±4,12	33,83±6,92	25,4±4,2	$p_{1,2}=0,0001$ $p_{1,3}=0,0002$ $p_{2,3}=0,0001$
Повышение эхогенности печени, абс. (%), 95% ДИ	20 (33,3) (23,98—42,62)	36 (60) (50,68—69,32)	—	$p_{1,2}=0,004$
Размер головки ПЖ, см	19,2±3,66	20,7±3,58	17,9±2,4	$p_{1,2}=0,03$ $p_{1,3}=0,08$ $p_{2,3}=0,0002$
Размер тела ПЖ, см	12,8±3,46	13,1±1,99	10,8±1,7	$p_{1,2}=0,56$ $p_{1,3}=0,004$ $p_{2,3}=0,0001$
Размер хвоста ПЖ, см	21,4±2,99	22,4±3,12	19,9±2,1	$p_{1,2}=0,08$ $p_{1,3}=0,02$ $p_{2,3}=0,0002$

Таблица 4. Результаты исследования кала на дисбактериоз у детей с избыточной массой тела, ожирением и здоровых детей ( $M \pm SD$ )

Микроорганизм (lg КОЕ/г фекалий)	1-я группа ( $n=60$ )	2-я группа ( $n=60$ )	3-я группа ( $n=30$ )	$p$
Бифидобактерии	7,8±1,1	8,3±1,1	8,7±1,2	$p_{1,2}=0,01$ $p_{1,3}=0,0006$ $p_{2,3}=0,12$
Лактобациллы	7,2±1,8	7,8±1,3	8,02±1,3	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}=0,45$
Кишечная палочка	7,5±0,73	7,33±0,98	7,9±0,51	$p_{1,2}=0,28$ $p_{1,3}=0,009$ $p_{2,3}=0,004$
Гемолитическая кишечная палочка	—	0,7±1,9	—	$p_{1,2}=0,01$
Лактозоотрицательная кишечная палочка	2,2±6,6	5,1±15,4	—	$p_{1,2}=0,18$
Кишечная палочка со слабыми ферментативными свойствами	1,1±4,9	1,9±5,8	—	$p_{1,2}=0,42$
Энтерококки	5,1±0,8	5,3±1,03	4,6±0,7	$p_{1,2}=0,24$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{2,3}=0,001$
Дрожжеподобные грибы	1,5±1,1	1,4±0,7	0,9±0,6	$p_{1,2}=0,55$ $p_{1,3}=0,007$ $p_{2,3}=0,001$
Стрептококки	4,9±0,7	5,13±0,52	4,4±0,9	$p_{1,2}=0,04$ $p_{1,3}=0,005$ $p_{2,3}=0,00001$
Золотистый стафилококк	2,04±0,6	2,53±1,0	1,23±0,4	$p_{1,2}=0,002$ $p_{1,3}=0,00001$ $p_{2,3}=0,00001$
Клостридии	2,7±1,1	3,3±1,2	2,2±0,9	$p_{1,2}=0,005$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}=0,00001$
Протей	1,2±0,7	1,6±0,9	0,9±0,3	$p_{1,2}=0,008$ $p_{1,3}=0,03$ $p_{2,3}=0,0001$





**Рис. 1.** Снижение численности представителей нормальной пристеночной микрофлоры у детей с избытком массы тела (1-я группа) и ожирением (2-я группа) по сравнению с детьми с нормальной массой тела (3-я группа).

Различия во всех группах достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 1.** The reduction in the abundance of the representatives of the normal parietal microflora in the overweight (group 1) and obese (group 2) children in comparison with the children having the normal body weight (group 3).

The difference between the groups is significant at the ( $p < 0,05$ ) level.

представителей биоценоза кишечника — бифидобактерий и лактобактерий — у детей с избытком массы тела, в то время как у детей с ожирением чаще выявлялся избыточный рост условно-патогенных бактерий (стрептококки, золотистый стафилококк, клостридии, протей). Среди условно-патогенных организмов в обеих группах одинаково часто присутствовали лактозоотрицательная кишечная палочка и кишечная палочка со слабыми ферментативными свойствами, дрожжеподобные грибы и энтерококки. Дисбиоз с увеличением представительства грибов рода *Candida* одинаково часто выявлялся у детей с избытком массы тела — у 13 (21,7%; 95% ДИ 12,38—31,02); с ожирением — у 14 (23,3%; 95% ДИ 13,98—32,62;  $p = 0,79$ ).

Результаты изучения метаболитов пристеночной микрофлоры у детей с избыточной массой тела и ожирением методом ГХ—МС (рис. 1, 2) также свидетельствовали о наличии дисбиотических нарушений, максимально выраженных у детей с ожирением (2-я группа).

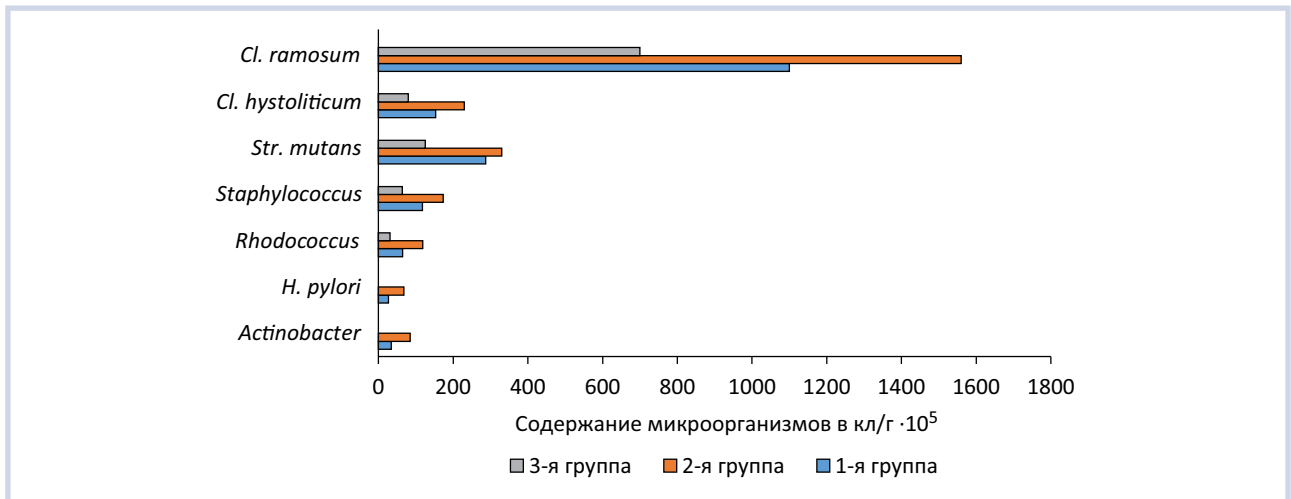
Наряду с этим у детей 1-й и 2-й групп выявлено достоверное повышение количества условно-патогенных бактерий (см. рис. 2) в отличие от группы сравнения.

Полученные данные свидетельствовали о наличии выраженных дисбиотических нарушений у детей с избытком массы тела, усугубляющихся у детей с ожирением. Выявлена взаимосвязь нарушений липидного метаболизма и изменений со стороны микробиоценоза кишечника, что позволило выделить микроорганизмы, обладающие проатерогенной активностью (*Str. mutans*, актинобактерии, клостридии) и микро-

организмы с защитными свойствами (бифидобактерии и пропионобактерии). Показано, что содержание *Str. mutans* и актинобактерий положительно коррелировало с повышением уровня липопротеидов низкой плотности ( $r = 0,51$  и  $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ) и коэффициента атерогенности ( $r = 0,36$  и  $r = 0,41$ ;  $p < 0,05$ ). Получена положительная корреляционная связь между значением НОМА-индекса (инсулинорезистентность) и ростом актиномицет ( $r = 0,43$ ;  $p < 0,05$ ). Количественные показатели *Cl. histolyticum* и *Cl. ramosum* отрицательно коррелировали с уровнем липопротеидов высокой плотности ( $r = -0,46$  и  $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$ ). Численность бифидобактерий, пропионобактерий и *Nocardia asteroides* отрицательно коррелировала с повышением экзогенности печени ( $r = -0,43$ ,  $r = -0,53$ ,  $r = -0,43$ ;  $p < 0,05$ ), содержание бифидобактерий — с увеличением частоты стула ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и увеличением размеров поджелудочной железы ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Полученные результаты позволяют заключить, что у детей с избыточной массой тела и ожирением в 100% случаев выявлялись изменения в состоянии микробиоты кишечника за счет как традиционно культивируемых штаммов, так и выявляемых при ГХ—МС (не культивируемых обычными методами) микроорганизмов. По данным микробиологического исследования кала, дисбактериоз кишечника встречался у  $2/3$  детей обеих исследуемых групп. В то же время у детей с ожирением чаще выявлялся дисбактериоз 3-й степени (с более выраженным дефицитом нормофлоры и широким спектром представи-



**Рис. 2.** Увеличение численности условно-патогенной пристеночной микрофлоры у детей исследуемых групп и группы сравнения. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

**Fig. 2.** The increased amount of the parietal opportunistic pathogenic microflora in the children of the three study groups and the group of comparison. The difference between the groups is significant at the ( $p < 0,05$ ) level.

телей условно-патогенных бактерий), тогда как у детей с избытком массы тела преобладала 2-я степень дисбиотических нарушений (с преимущественным дефицитом нормофлоры).

Показана взаимосвязь изменений биоценоза кишечника с выраженностью клинических проявлений, нарушений липидного и углеводного обменов, изменений внутренних органов (печень, поджелудочная железа), что позволило выделить микроорганизмы, обладающие проатерогенной активностью (*Str. mutans*, актинобактерии, клостридии), и микроорганизмы с защитными свойствами (бифидобактерии и пропионобактерии). Так, нарушения пристеночной микрофлоры кишечника достоверно ( $p < 0,05$ ) связаны с особенностями клинических проявлений заболевания (увеличение числа детей с симптомами кишечной диспепсии, такими как частый непереваренный стул, вздутие живота), тяжестью нарушений липидного обмена в виде атерогенной дислипидемии (с повышением уровня ЛПНП, триглицеридов, индекса атерогенности, снижением уровня ЛПВП), углеводного обмена (повышение уровня инсулина и НОМА-индекса) и изменением размеров и структуры внутренних органов (печень и поджелудочная железа).

## Выводы

1. У всех детей с нарушением энергетического обмена (избыток массы тела и ожирение 1–2-й степени) выявлены изменения со стороны кишечной микробиоты, усугубляющиеся по мере нарастания тяжести изменения метаболических процессов. Вы-

явленные изменения характеризовались снижением количества представителей нормальной пристеночной микрофлоры (бифидобактерии, лактобациллы, пропионобактерии), повышением уровня условно-патогенной микрофлоры (*Str. mutans*, актинобактерии, клостридии, стафилококки, родококки) и грибов. Применение метода ГХ—МС по сравнению с традиционным микробиологическим исследованием фекалий позволило расширить наши представления о спектре выявляемых микроорганизмов, входящих в биопленку слизистой оболочки кишечника, у детей с избытком массы тела и ожирением, определить бактерии, в наибольшей степени сопряженные с нарушениями показателей углеводного и липидного обмена (проатерогенные бактерии) — *Str. mutans*, актинобактерии, *Clostridium ramosum*.

2. Учитывая выявленные изменения со стороны кишечной микробиоты, назначение препаратов, способствующих восстановлению эубиоза (пре-, про- и синбиотиков, в перспективе — фекальная трансплантация) можно рассматривать как патогенетическое лечение пациентов с метаболическими нарушениями еще на этапе избытка массы тела.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — М.Г., В.Н.  
Сбор и обработка материала — М.Г., В.Н.  
Статистическая обработка — М.Г., В.Н.  
Написание текста — М.Г., В.Н., А.Х.  
Редактирование — А.Х.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alderberth I. Factors influencing the establishment of the intestinal microbiota in infancy. In: Bier DM, German JB, Lönnerdal B, eds. *Personalized Nutrition for the diverse needs of infants and children*. Nestle Nutr Workshop. 2008;62:13-33.
2. Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, Goossens H, Desager KN, Vankerckhoven V. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: A cross-sectional study. *Gut Pathog*. 2013;5:10. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-5-10>
3. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poulet JB, Massart S, Collini S, Pieracini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Aug 17;107(33):14691-14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
4. *Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей*. Под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой СПб.: СпецЛит; 2016. [*Zheludочно-kishechnyj trakt i ozhirenie u detej*. VP Novikova, MM Gurova, eds. SPb.: SpecLit; 2016. (In Russ.)].
5. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(31):11070-11075. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
6. Гурова М.М., Гусева А.А., Новикова В.П. Состояние поджелудочной железы при ожирении у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2014;12:2:7-12. [Gurova MM, Guseva AA, Novikova VP. The state of the pancreas in obese children. *Voprosy detskoj dietologii*. 2014;12:2:7-12. (In Russ.)].
7. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U SA*. 2004;101(44): 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
8. Гурова М.М. Микробиом человека — клинические аспекты формирования, новые механизмы взаимодействия и подходы к поддержанию здоровья (по материалам 3-го Международного симпозиума «Пре- и пробиотики в педиатрии», 28–30 апреля 2016 г., Гент). *Вопросы детской диетологии*. 2016;14(4):49-54. [Gurova M.M. Human microbiome: historical aspects of formation, new mechanisms of interaction and approaches to health maintenance (based on the materials of the 3-rd International Symposium «Prebiotics and Probiotics in Paediatrics», 28-30 April 2016, Ghent). *Voprosy detskoj dietologii*. 2016;14(4):49-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2016-4-49-54>
9. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007;261(5):412-417. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x>
10. Blunt M. Gut microbiota and energy balance: role in obesity. *Proc Nutr Soc*. 2015;74(3):227-234. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001700>
11. Mahowald MA, Rey FE, Seedorf H, Turnbaugh PJ, Fulton RS, Wollam A, Shah N, Wang C, Magrini V, Wilson RK, Cantarel BL, Coutinho PM, Henrissat B, Crock LW, Russell A, Verberkmoes NC, Hettich RL, Gordon JI. Characterizing a model human gut microbiota composed of members of its two dominant bacterial phyla. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(14):5859-5864. <https://doi.org/10.1073/pnas.0901529106>
12. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006;444(7122):1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
13. Upadhyay V, Poroyko V, Kim T, Devkota S, Fu S, Liu D, Tumanov AV, Koroleva EP, Deng L, Nagler C, Chang EB, Tan H, Fu YX. Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet-induced obesity. *Nature Immunology*. 2012;13(10):947-953. <https://doi.org/10.1038/ni.2403>
14. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, et al: Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(43):16767-16772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>

Поступила 16.04.18

**Информация об авторах:**

Гурова Маргарита Михайловна — ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; e-mail: itely@mail.ru

**Correspondence to:**

Gurova Margarita Mihajlovna — 85, Pobeda street, Belgorod, 308015, Russia; e-mail: itely@mail.ru