

Новий час — нові захворювання (клінічне спостереження еозинофільного езофагіту в поєднанні з макроамілаземією)

Н. Б. Губергріц¹, Н. В. Беляєва^{1, 2}, Т. Л. Можина³

¹Багатопрофільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: еозинофільний езофагіт, дисфагія, «вклинення» їжі, макроамілаземія, диференційна діагностика, топічні кортикостероїди, інгібітори протонної помпи, елімінаційна дієта.

Хворобам числа немає.

Пліній

*Якщо хворобу не визначено,
неможливо лікувати її.*

Ас-Самарканді

Насамперед ми хотіли б відзначити незаперечний факт: із часом кількість хвороб, з якими стикається людство, неухильно зростає; чисельність одних збільшується за рахунок поліпшення діагностичних можливостей, тоді як кількість інших безпосередньо відображає зворотний бік «золотої медалі» прогресу. Але поява деяких недуг, як і їх діагностика, стала можливою лише через особливості сучасного життя і харчування людини, стану довкілля та появу нових методів дослідження. Поки провідні світові вчені працюють над створенням ультрасучасних ліків, здатних подолати нові хвороби, лікарі практичної медицини не лише пізнають нюанси діагностики, лікування давно відомої патології, але й осягають секрети нещодавно виявлених захворювань, тонкощі їх діагностики та шляхи можливої корекції.

Клінічний випадок

У лютому 2018 р. на консультативний прийом до професора Н. Б. Губергріц звернувся зубний технік Г., 23 років, який не мав скарг на момент огляду, але розповів цікаву медичну історію про своє захворювання.

Анамнез хвороби

Уперше погіршення самопочуття пацієнт відзначив у січні 2013 р., коли після 5-місячного перебування в Польщі (міграція з метою здобуття освіти) з'явилися епізоди блювання, що супроводжувалися діареями та зменшенням маси тіла. Діагностовано синдром подразненої кишки, призначена терапія сприяла швидкому відновленню нормального самопочуття. У травні 2017 р. пацієнт приїхав до України; через 2 тижні після повернення на батьківщину розвинувся різкий біль у животі, що супроводжувався втратою свідомості, субфебрильною температурою

тіла. Було проведено скринінг щодо порушення ритму, неврологічних порушень, епістатусу, гіпертагіпоглікемії. Відповідні причини втрати свідомості не підтверджено. Причина непритомності залишилася нез'ясованою. У ході обстеження виявлено антитіла до вірусу герпесу 1-го типу, опісторхісу, лямблій, призначено протипаразитарну терапію. У серпні 2017 р. зафіксовано підвищення рівня амілази в крові та аланінамінотрансферази до 1,5 норми. Маркери інфікування та реплікації вірусних гепатитів В та С виявилися негативними. На тлі гепатопротекторної терапії рівні трансаміназ нормалізувалися, проте гіперамілаземія зберігалася.

У жовтні 2017 р. виникло різке погіршення самопочуття, яке клінічно проявлялося вираженою діареєю та підвищенням температури тіла до субфебрильних цифр. У ході лабораторного обстеження відзначено гіперамілаземію (до 2 норм), еозинофілію (6,7%) при збережених значеннях фекальної еластази, амілази в сечі, функціональних печінкових та ниркових проб. Під час проведення верхньої ендоскопії запідозрено грижу харчового отвору діафрагми, діагностовано рефлюкс-езофагіт, недостатність стравохідно-шлункового жому та дуоденогастральний рефлюкс. Незважаючи на проведені лікування, стали періодично виникати епізоди утруднення пасажу їжі стравоходом, для полегшення її проходження пацієнту потрібно було постукати себе по грудині, пострибати, покашляти, випити води, теплої чаю, а також періодично турбували неприємні відчуття в животі неясної локалізації. Хворий приймав високі дози ферментних препаратів (Креон — 50 тис. од. ліпази з основним прийомом їжі, 30 тис. од. ліпази — з проміжними

прийомами їжі) без видимого ефекту. Усі ці скарги, відсутність позитивної динаміки на тлі медикаментозної терапії змусили пацієнта замислитися про стан свого здоров'я та погодитися на більш поглиблене дослідження — проведення комп'ютерної томографії з контрастуванням (січень 2018 р.), під час якої органічної патології не виявлено. Дисонанс між незадовільним самопочуттям та відносно спокійними результатами дослідження спонукали хворого звернутися за консультативною допомогою.

Анамнез життя

Туберкульоз, тифи, малярію, венеричні захворювання, ВІЛ, травми та оперативні втручання заперечує. Алергологічний анамнез обтяжений: відзначав появу кропив'янки при прийомі невідомого медикаментозного препарату, хворіє на алергічний риніт (загострення відбуваються щорічно — з серпня до кінця вересня), при проведенні внутрішньошкірних проб встановлено алерген — амброзія. Шкідливих звичок не має (алкоголем не зловживає, прийом наркотичних речовин заперечує). Спадковий анамнез обтяжений: у батька пацієнта виявлено поліноз і харчову алергію на морепродукти.

Дані об'єктивного огляду та лабораторно-інструментального обстеження на момент звернення (2018)

При об'єктивному огляді загальний стан у цілому задовільний, положення активне, свідомість ясна, ознаки зниженого харчування (індекс маси тіла — 18,5 кг/м²). Шкірні покриви і видимі слизові оболонки чисті, звичайного забарвлення, слідів позалікарняних ін'єкцій немає. Периферичних набряків немає. Температура тіла — 36,6 °С. Периферичні лімфовузли не збільшені. Щитоподібна залоза у розмірах не збільшена. Опорно-руховий апарат без видимої патології, активні та пасивні рухи у суглобах збережені в повному обсязі. При пальпації грудна клітка резистентна, безболісна. Грудна клітка циліндричної форми, перкуторно над усією поверхнею легень ясний легеневиий звук, аускультативно — везикулярне дихання. При огляді передсердної ділянки патологічної пульсації не виявлено, перкуторно межі відносної серцевої тупості в нормі. Тони серця звучні, діяльність ритмічна, додаткові шуми не вислуховуються. Частота серцевих скорочень — 68 ударів на 1 хвилину, пульс — 68 ударів на 1 хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Артеріальний тиск на правій руці відповідав такому на лівій і становив 110/70 мм рт. ст. Язик рожевий, обкладений білим нальотом, з відбитками зубів по краях, вологий. Живіт округлої форми, симетричний, у розмірах не збільшений, бере активну участь в акті дихання. При поверхневій пальпації живіт м'який, безболісний. Симптоми Кера, Ортнера, подразнення очеревини негативні. Печінка не виступає з-під краю правої реберної дуги, нижній край еластичний, гладкий, рівний, безболісний. Розміри печінки за Курловим — 9:8:7 см. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з двох сторін. Добовий діурез — до 1,0 л. Фізіологічні оправлення: випорожнення кишечника 1 раз на добу, калові маси оформлені, коричневого

кольору, без патологічних домішок. Сечовипускання безболісне, не утруднене.

У клінічному аналізі крові виявлено незначний еритроцитоз ($5,39 \times 10^{12}/л$), лейкопенію ($3,83 \times 10^9/л$), тромбоцитопенію ($159 \times 10^9/л$) зі зрушенням лейкоцитарної формули вправо: зниження рівня нейтрофілів (37,3%), зростання популяції лімфоцитів (50,2%) та еозинофілів (6,7%) за збереження інших показників. У біохімічному аналізі крові відзначено гіпер- α -амілаземію (125 Од/л за норми до 100 Од/л) на тлі нормального рівня трансаміназ, лужної фосфатази та γ -глутамілтранспептидази, міжнародного нормалізованого відношення, панкреатичної ізоамілази, ліпази. Панкреатична еластаза в калі — норма (525,32 мкг/г), амілазокреатиніновий кліренс 0,9%.

При дослідженні маркерів інфікування та реплікації вірусного гепатиту В (HBsAg, анти-HBs, HBeAg, анти-HBe, ДНК HBV), а також наявності сумарних антитіл до вірусного гепатиту С отримано негативні значення. Усі показники, що відображають функціональну активність нирок (сечовина, креатинін, клінічний аналіз сечі), перебували у межах нормативних значень, вміст амілази в сечі — норма.

У ході поглибленого лабораторного обстеження не виявлено антитіл до гладкої мускулатури, антинуклеарних антитіл, функціональна активність щитоподібної залози повністю відповідала нормативним значенням, антитіла до збудників різних паразитарних захворювань (опісторхоз, клонорхоз, фасціольоз, дикроцеліоз, гіменолепідоз, аскаридоз, трихоцефальоз, анкілостомідоз, стронгілоїдоз, трихостронгільоз, некатороз, шистосомоз, лямблійоз, криптоспориоз, ізоспорооз, бластоцистоз) не визначено. Яєць глистів та найпростіших у калі під час неодноразових досліджень не виявлено. Зафіксовано високий рівень загального IgE (178 МО/мл за норми до 130 МО/мл), а також діагностовано харчову алергію (визначення алерген-специфічного IgE) до таких продуктів: казеїн, ячний білок і жовток, пшеничне борошно (найбільш виражена).

При ендоскопічному огляді (Гастроцентр «Olymed», Київ) протягом усього стравоходу відзначено вертикальні борозни (лінійні поздовжні зміни на кшталт «котячих подряпин») за відсутності стриктур, циркулярних кілець та ексудату (рис. 1, А). У ході ендосонографії змін з боку підшлункової залози, вірсунгової протоки не виявлено, збільшених лімфатичних вузлів не визначали (рис. 1, В).

Під час гістологічного дослідження біоптатів (рис. 1, С), отриманих у верхній та середній третині стравоходу, виявлено ознаки еозинофільного еозофагіту (ЕоЕ), при морфометрії кількість еозинофілів становила 158 клітин/мм² (≈ 47 клітин в 0,3 мм²) за збільшення 400.

З огляду на той факт, що місяць тому під час проведення комп'ютерної томографії органів грудної клітки, черевної порожнини та малого таза органічної патології не виявлено, ультрасонографічне дослідження зазначених анатомічних ділянок не проводили. Під час ультразвукового дослідження слинних залоз патологічних утворень не відмічено.

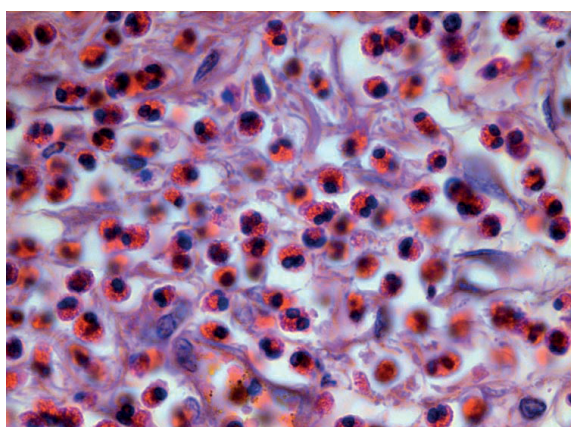
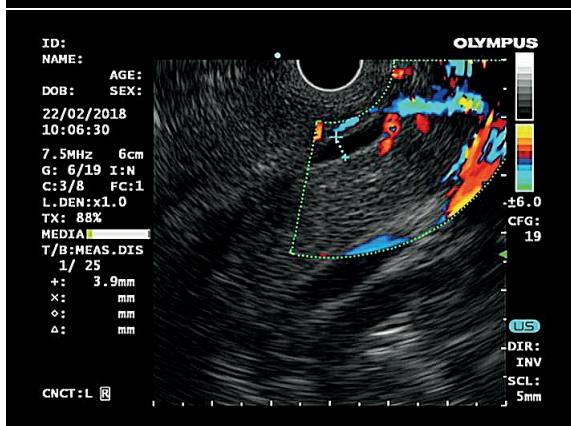
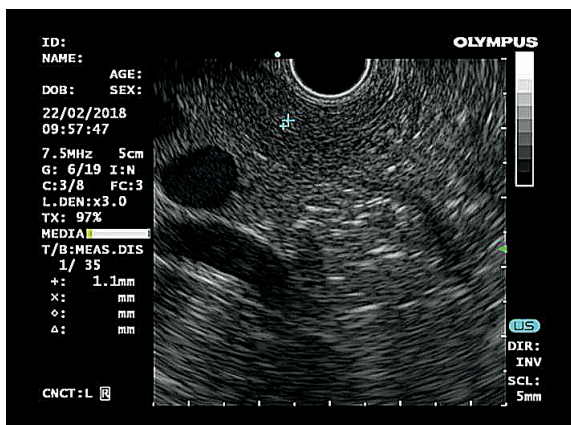
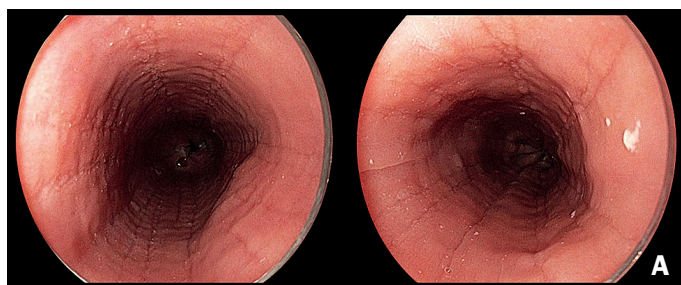


Рис. 1. Результати ендосонографічного дослідження пацієнта Г.: А — ендоскопічний огляд (вертикальні борозни); В — ендосонографія підшлункової залози (норма); С — патоморфологічне дослідження біоптату стравоходу

На підставі даних анамнезу хвороби, життя, об'єктивного огляду, результатів лабораторно-інструментального дослідження сформульовано можливий клінічний діагноз.

Попередній діагноз. Еозинофільний езофагіт (?) Макроамілаземія(?).

Диференціальна діагностика

Необхідність підтвердження діагнозу ЕоЕ та генезу макроамілаземії (МАЕ) визначила напрямок діагностичного пошуку. Виражена еозинофілія з переважним ураженням слизової оболонки стравоходу зумовила проведення аналізу аутоімунних захворювань, перебіг яких характеризується інфільтрацією органів шлунково-кишкового тракту еозинофілами (табл. 1).

Таблиця 1. Основні захворювання, перебіг яких характеризується інфільтрацією еозинофілами слизової оболонки травного тракту (за М. Collins і співавт., 2018 [4])

Захворювання	Уражена ділянка травного тракту
Харчова алергія	Будь-яка локалізація
ЕоЕ	Стравохід
Запальні захворювання кишечника	Тонкий та товстий кишечник
Вплив ліків	Будь-яка локалізація, включно з медикаментозно-індукованим езофагітом
Системний мастоцитоз	Тонкий, товстий кишечник
Неоплазії (лейоміома)	Стравохід
Васкуліти (еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом)	Будь-яка локалізація
Захворювання сполучної тканини (системний склероз)	
Гіпереозинофільний синдром	
Целиакія	Стравохід, дванадцятипала кишка
Трансплантація органів	Будь-яка локалізація
Паразитози (<i>Helicobacter pylori</i> , <i>Strongyloides stercoralis</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Dientamoeba fragilis</i> , <i>Blastocystis</i> species, <i>Balanitidium coli</i> , <i>Trichuris trichiura</i> , <i>Angiostrongylus costaricensis</i> , <i>Enterobius vermicularis</i>)	Будь-яка локалізація

Деякі автори вказують на зв'язок еозинофілії, інфільтрації еозинофілами внутрішніх органів з іншими захворюваннями (табл. 2).

Гіперамілаземія не завжди є ознакою гострого або хронічного панкреатиту, існує ціла низка захворювань, що супроводжуються підвищеним рівнем амілази (табл. 3).

Під час аналізу ймовірних причин еозинофілії та гіперамілаземії було досить швидко виключено паразитози, захворювання підшлункової залози, пухлинні процеси різної локалізації та як найбільш імовірні нозології обрано ЕоЕ та МАЕ.

Огляд літературних даних

ЕоЕ

ЕоЕ — це досить нове захворювання, яке стало відомим медикам нещодавно: перший випадок цієї хвороби описано тільки в 1970-х роках,

Таблиця 2. Захворювання, що супроводжуються активацією еозинофілів (за N. Diny і співавт., 2017 [6])

Захворювання	Рівень доказовості	Імовірний механізм	Стимуляція еозинофілів	Інфільтрація тканин	Еозинофілія
Бульозний пімфегоїд	Сильний	Протеази еозинофілів викликають деградацію екстрацелюлярного матриксу, призводячи до відокремлення власне дерми від тканини, що розташована під нею	Еотаксин-1, що експресується кератиноцитами	+	+, асоційована з активністю захворювання
Запальні захворювання кишечника	Сильний	Вивільнення пероксидази еозинофілів, головного лужного білка, інтерлейкіну (IL)-22-зв'язувального протеїну, підвищення проникності слизового бар'єра, потенційна дія на ентеричні нервові волокна	Еотаксин-1, експресується різними типами клітин	+, корелює зі ступенем тяжкості захворювання	
Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом	Помірний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на ендотеліальні клітини, нерви та інші залучені органи, протромбогенний ефект	Еотаксин-3, експресований різними клітинами	+ (діагностичний критерій)	+ (діагностичний критерій)
Еозинофільний міокардит	Помірний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на міоцити, ендокард, протромбогенний ефект, активація опасистих клітин, вивільнення IL-4	Еотаксин-1, -3	+ (діагностичний критерій)	Не завжди є
Оптичний нейромієліт	Сильний	Вивільнення еозинофільної пероксидази призводить до ураження астроцитів антитілозалежним шляхом	Еотаксин-2, -3	+, частково на ранніх стадіях	
ЕоЕ	Сильний	Ймовірно, пряма цитотоксична дія на клітини слизової оболонки стравоходу	Еотаксин-1, -3	+ (діагностичний критерій)	+

Таблиця 3. Найбільш ймовірні причини гіперамілаземії (за Д. І. Абдулганієвою і співавт., 2013 [1])

Захворювання підшлункової залози	Захворювання інших органів черевної порожнини	Інші захворювання та стани
Панкреатит (гострий, хронічний)	Захворювання жовчних шляхів (холецистит, холедохолітаз)	Ниркова недостатність
Ускладнення панкреатиту (хибна кіста або абсцес підшлункової залози, панкреатогенний асцит)	Перфорація / пенетрація виразки шлунка або дванадцятипалої кишки	Захворювання слинних залоз (епідемічний паротит, слинокам'яна хвороба, променевий сіалоаденіт, щелепно-лицьові операції)
Травма	Кишкова непрохідність / інфаркт кишечника	Злоякісні новоутворення (рак легені, стравоходу, молочної залози, яєчника)
Неопластичне ураження	Позаматкова вагітність, що перервалася, перитоніт	МАЕ
	Аневризма аорти	Опіки
	Хронічні захворювання печінки	Діабетичний кетоацидоз
	Післяопераційний стан	Вагітність Трансплантація нирки Черепно-мозкова травма

а в 1990-х — сформульовано уявлення про неї як про окремий клініко-патологічний синдром. Саме з того моменту почалося активне вивчення ЕоЕ, що призвело до виявлення великої кількості пацієнтів із цим захворюванням у всіх країнах світу; цей факт значно підвищив інтерес до хвороби як учених, так і представників практичної охорони здоров'я. У 2008 р. ЕоЕ включено до Міжнародної класифікації хвороб поряд з еозинофільним гастритом, гастроентеритом, колітом, з наданням коду 530.13. Сьогодні вважається, що ЕоЕ є однією з найпоширеніших причин хронічного езофагіту після

гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), а також основним джерелом появи дисфагії та «вклинення» їжі у дітей та підлітків.

За короткий проміжок часу, що минув з моменту виявлення цієї патології, проведено достатню кількість фундаментальних та клінічних досліджень, опубліковано результати систематичних оглядів та метааналізів, консенсуси різних експертних груп, а також декілька практичних посібників, розроблених американським та європейським науковими товариствами. Проте значний прогрес у діагностиці цього захворювання, публікація результатів

нещодавно завершених рандомізованих клінічних досліджень яскраво продемонстрували, що перші практичні настанови, які, здавалося б, з'явилися зовсім недавно, вже встигли безнадійно застаріти, і принципи діагностики та лікування ЕоЕ, закладені в цих нормативних документах, не можуть використовуватися на сучасному етапі розвитку медичної науки.

Тому в 2017 р. представники Об'єднаного європейського гастроентерологічного товариства (United European Gastroenterology – UEG) у співдружності з експертами Європейського товариства педіатричної гастроентерології, гепатології та нутриціології (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition – ESPGHAN), Європейської академії алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI), Європейського товариства еозинофільного езофагіту (European Society of Eosinophilic Oesophagitis – EUREOS) розробили та опублікували практичний посібник з діагностики та лікування ЕоЕ у дітей та дорослих [3].

Дефініція

У вищевказаному посібнику експерти UEG дають таке визначення ЕоЕ (табл. 4).

Таблиця 4. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Дефініція
ЕоЕ є хронічним локальним імуноопосередкованим захворюванням стравоходу, що клінічно проявляється симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно – запаленням з переважанням еозинофілів. Інші системні та локальні причини появи езофагеальної еозинофілії мають бути виключені, при цьому клінічні прояви чи патоморфологічні дані не слід трактувати ізольовано одні від одних.

Вказівка в назві захворювання на еозинофільний характер запалення наголошує на появі в слизовій оболонці стравоходу нехарактерних для цього відділу травного тракту клітин лейкоїдного ряду – еозинофілів.

Епідеміологія

Поширеність ЕоЕ і захворюваність на нього точно не відомі [3, 4, 6–8]. Слід зазначити, що ця хвороба може виникати у дітей, підлітків, дорослих. Виявляють ЕоЕ переважно у чоловіків, причому співвідношення чоловіків і жінок серед хворих на ЕоЕ, що становить 3:1, спостерігається в аналогічній пропорції в дитячій та дорослій популяціях [3].

У розділі «Концепція та епідеміологія ЕоЕ» нового посібника UEG наведено наступні дані (табл. 5).

Етіопатолофізіологія

Причини виникнення ЕоЕ нині достеменно невідомі [3, 4, 6–8]. У визначенні ЕоЕ, сформульованому експертами EUG, наголошується на домінантній ролі еозинофілів у розвитку цього захворювання.

Еозинофіли є гранулоцитами, які утворюються в кістковому мозку під впливом переважно ІЛ-5 і частково ІЛ-3, гранулоцитарно-макроцитарного колоніестимулюючого фактора та ІЛ-33 (рис. 2). ІЛ-5

Таблиця 5. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Концепція й епідеміологія ЕоЕ
Дорослі пацієнти, які досягли клінічної та гістологічної ремісії під час проведення терапії інгібіторами протонної помпи (ІПП), є частиною континууму ЕоЕ, а не самостійними одиницями. Особи, які відповіли та не відповіли на терапію ІПП, демонструють поєднання фенотипових, генетичних та механістичних ознак захворювання.
ЕоЕ та ГЕРХ є самостійними захворюваннями; вони можуть співіснувати, можуть бути не пов'язані одне з одним або посилювати дію одне одного.
Захворюваність на ЕоЕ значно зросла і на сьогодні варіює від 1 до 20 випадків на 100 000 жителів на рік (середнє значення – 7). Поширеність коливається в межах 13–49 випадків на 100 000 жителів. Частота діагностування ЕоЕ у дорослих пацієнтів із симптомами з боку стравоходу, які перенесли верхню ендоскопію, становить 7%. Цей показник може зростати до 23–50% у пацієнтів з дисфагією та відчуттям «вклинення» харчової грудки в стравохід. ЕоЕ може розвиватися у будь-якому віці; найчастіше її відмічають у дітей та дорослих віком 30–50 років.
Риніт, бронхіальна астма, екзема найбільш характерні для хворих на ЕоЕ порівняно з представниками загальної популяції. Однак немає переконливих доказів того факту, що атопія спричиняє розвиток ЕоЕ.
ЕоЕ відрізняється від харчової алергії. ІgE-опосередкована харчова алергія характерна для пацієнтів з ЕоЕ. ЕоЕ та целіакія є незалежними захворюваннями. ЕоЕ, ймовірно, не утворює причинного чи тимчасового взаємозв'язку з гіпереозинофільними синдромами, запальними захворюваннями кишечника, атрезією стравоходу, захворюваннями сполучної тканини.

також опосередковує процеси дозрівання еозинофілів у периферичній крові та їх міграцію в тканини [6]. У нормі еозинофіли виявляють у кістковому мозку, крові, селезінці, тимусі, травному тракті та матці. На тлі патологічної стимуляції еозинофіли можуть проникати в інші тканини та інфільтрувати їх.

Основними хемотаксинами (речовини, що викликають цілеспрямований рух клітин) еозинофілів є еотаксини, під впливом яких еозинофіли заповнюють гастроінтестинальний тракт, тимус, матку та інші органи. В організмі людини виробляється три еотаксини, що впливають на еозинофіли (CCL11, CCL24, CCL26); при цьому значна кількість рецепторів до еотаксину CCR3 експресується на мембранах еозинофілів і набагато менше – на базофілах, опасистих клітинах і Th2-клітинах [6, 7]. До інших найбільш значущих хемоатрактантів відносять CCL5 та ліпідні медіатори (лейкотрієн В4 та простагландин D2), хоча ці фактори не є строго специфічними для еозинофілів (рис. 2).

Унікальною характеристикою еозинофілів є наявність у цих клітин специфічних (інша назва – вторинних, або секреторних) гранул. Вони є секреторними бульбашками, у яких міститься велика

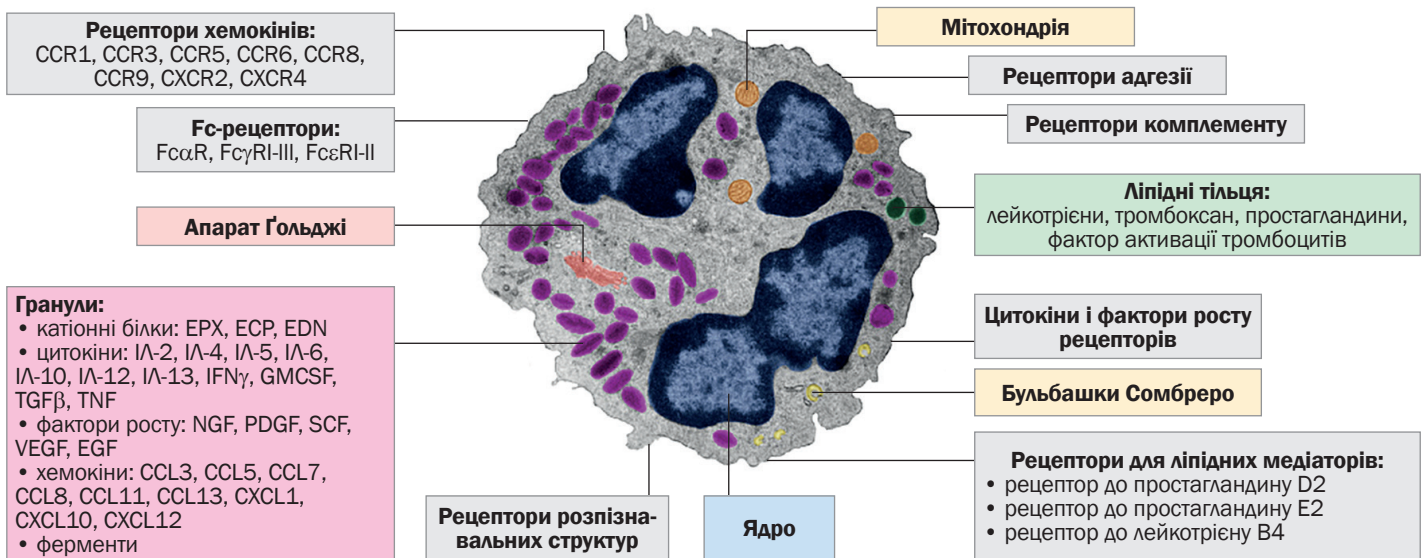


Рис. 2. Клітинна структура, рецептори та медіатори еозинофілів (за N. Diny та співавт., 2017 [6])

Подано типові ознаки еозинофілів: багатолопатеве ядро, специфічні гранули, ліпідні тільця і бульбашки Сомбреро. Гранули еозинофілів містять катіонні білки, цитокіни, фактори росту, хемокини та ферменти. Вміст гранул вивільняється під час стимуляції. Ліпідні тільця є місцем синтезу численних ліпідних медіаторів. Вміст гранул може вивільнятися через бульбашки Сомбреро. Еозинофіли мають численні рецептори на клітинній поверхні: рецептори хемокинів, Fc-рецептори, рецептори розпізнавальних структур, рецептори ліпідних медіаторів, рецептори цитокінів і факторів росту, рецептори комплементу, рецептори адгезії.

Примітки: CCL — ліганд CC-хемокинів; CCR — рецептор CC-хемокинів; CXCL — ліганд CXC-хемокинів; CXCR — рецептор CXC-хемокинів; ECP — катіонний білок еозинофілів; EDN — нейротоксин еозинофілів; EGF — епідермальний фактор росту; EPX — пероксидаза еозинофілів; GM-CSF — гранулоцитарний макрофагальний колонієстимулювальний фактор; IFN γ — інтерферон гамма; NGF — нейротрофічний фактор росту; PDGF — тромбоцитарний фактор росту; SCF — фактор росту стовбурових клітин; TGF β — трансформувальний фактор росту β ; TNF — фактор некрозу пухлини; VEGF — фактор судинного ендотеліального росту.

кількість гранул білків і численні цитокіни, хемокини, фактори росту (рис. 2). Реакція дегрануляції — це один з механізмів використання еозинофілами токсичного вмісту своїх гранул. Цитотоксичний вплив на тканини організму-хазяїна справляє більша частина білків, що секретуються: еозинофільний катіонний білок, еозинофільний нейротоксин і пероксидаза, головний основний білок еозинофілів (він же еозинофільний катіонний білок). Він здатний зруйнувати клітинну мембрану, справляючи цим виражену цитотоксичну дію на клітини, гельмінтів та бактерії. Саме під впливом еозинофільного катіонного білка відбувається скорочення гладкої мускулатури, включно з дегрануляцією опасистих клітин та базофілів, що провокує викид ацетилхоліну з периферичних клітин.

Гранули еозинофільного катіонного білка та еозинофільного нейротоксину є рибонуклеазами, які мають виражену нейротоксичну та сильну протівірусну активність, а також імуномодулювальну функцію. Еозинофільна пероксидаза здатна генерувати активні форми кисню, дія яких спрямована екстрацелюлярно [6]. Усі ці субстанції справляють найрізноманітніші ефекти, зокрема цитотоксичний, протромбогенний та прозапальний (табл. 6).

Потрапляючи в слизову оболонку стравоходу, еозинофіли дегранулюються, вивільняючи головний основний і катіонний білки, пероксидазу, нейротоксин. Протеолітичні ферменти мають виражену цитотоксичну дію на клітини епітелію стравоходу,

Таблиця 6. Можливі ефекторні функції еозинофілів при автоімунних захворюваннях (за N. Diny та співавт., 2017 [6])

- Пошкодження тканин за допомогою вивільнення цитотоксичних білків, що містяться в гранулах еозинофілів
- Антитілозалежна клітинна цитотоксичність
- Активація ремоделювання тканини та фіброзу
- Представлення антигенів
- Модуляція адаптивної імунної відповіді
- Активація В-клітинної відповіді
- Індукція процесів репарації тканин

а дегрануляція еозинофілів запускає каскад імунологічних реакцій за участю IL-1, -3, -4, -5, -13, факторів росту та некрозу пухлини. Гіперекспресія IL-13 та фактора росту пухлини β призводить до стимуляції проліферації клітин, посилення фіброза та ангіогенезу. Синтез еозинофілами лейкотрієнів C4, D4, T4 зумовлює підвищення судинної проникності, гіперпродукцію слизу, стимуляцію скорочення гладком'язових клітин [9].

Крім еозинофілів, у слизовій оболонці стравоходу хворих на ЕоЕ виявляють велику кількість мастоцитів (які в нормі в цьому відділі травного тракту відмічають досить рідко). На поверхні мастоцитів при ЕоЕ розташовуються синтезовані IgE, що сприяють активації опасистих клітин харчовими алергенами. Активовані мастоцити здатні вивільняти різноманітні

медіатори запалення, зокрема цитокіни, гістамін, протеази. Масивне пошкодження слизової оболонки імунокомпетентними клітинами швидко призводить до залучення до процесу фібробластів і ендотеліоцитів, відбувається гіперплазія базального шару епітелію і гладком'язових клітин, активація фіброгенезу та ангіогенезу в підслизовому шарі, що врешті-решт реалізується втратою еластичності м'язової тканини та утворенням стриктур стравоходу [3].

ЕоЕ може співіснувати з GERX. У таких випадках GERX посилює перебіг ЕоЕ, спричиняючи проникнення антигенів через слизову оболонку, пошкоджену кислотно-пептичним рефлюксатом. Кислий рефлюкс посилює ступінь еозинофільної інфільтрації слизової оболонки стравоходу, а розширення міжклітинних просторів, що має місце при GERX, призводить до взаємодії антигенпрезентувальних клітин з алергенами. Цей факт наочно пояснює, чому багато пацієнтів з клініко-гістологічними ознаками ЕоЕ добре відповідають на антисекреторну терапію, що супроводжується зниженням ступеня еозинофільної інфільтрації слизової оболонки стравоходу [3].

Усі вищенаведені фактори в сукупності зумовлюють розвиток хронічного вираженого імунозапального процесу з повільним прогресуванням, результатом якого є склероз слизового, підслизового шару стінки стравоходу, а також формування стриктур [3, 4, 6–8], що ускладнює проходження їжі та провокує появу дисфагії (табл. 7).

Таблиця 7. Положення настанови UEG з лікування та діагностики ЕоЕ (2017) [8]

Природний перебіг ЕоЕ
Нелікований ЕоЕ, як правило, асоціюється з подальшим персистуванням клінічної симптоматики та запального процесу, що призводить до ремодельовання стравоходу за рахунок формування стриктур та функціональних порушень. Є низка доказів, які підтверджують, що ефективна протизапальна терапія може обмежувати прогресування захворювання.
Немає доказів того, що ЕоЕ є передраковим станом.

Клініка і діагностика

Діагностика ЕоЕ ґрунтується на виявленні характерних клінічних, лабораторних та інструментальних ознак захворювання. Найбільш типовий портрет хворого на ЕоЕ — це молодий чоловік, який має скарги на епізоди «вклинення» їжі в стравохід і дисфагію, що минає. Дисфагія, яка виникає під час вживання твердої їжі, є одним із частих і характерних симптомів ЕоЕ: для проходження їжі хворим потрібно її тривалий час пережовувати та запивати великою кількістю води для завершення ковтка, тому час прийому їжі у таких осіб може значно збільшуватися. У низці випадків може виникати гостра дисфагія внаслідок тривалого, хронічного запального процесу з утворенням склеротичних змін стравоходу. Низка авторів рекомендує у разі нападу гострої обтураційної дисфагії, що виникла при маніфестації захворювання або повторюється багаторазово, обов'язково виключити ймовірність ЕоЕ [3].

Слід знати, що ЕоЕ може мати безсимптомний перебіг. Так, J. Ronkainen та співавтори [9] виконали верхню ендоскопію 2860 дорослим і виявили еозинофільну інфільтрацію слизової оболонки стравоходу в 4,7% випадків. Пізня діагностика ЕоЕ, зокрема безсимптомного, призводить з часом до підвищення ризику виникнення стриктури стравоходу [10].

У ході фізикального обстеження не виявляють жодних специфічних ознак ЕоЕ, але об'єктивний огляд дозволяє виявити супутні алергічні захворювання. Перебіг хвороби може ускладнюватися «вклиненням» їжі (затримкою щойно проковтнутої харчової грудки в просвіті стравоходу), яка, незважаючи на всі зусилля хворого (запивання водою, закидання рук за голову, стрибки вгору і вниз) залишається в стравоході. У таких випадках може знадобитися невідкладне хірургічне чи ендоскопічне втручання [3]. Найбільш типовими ускладненнями ЕоЕ є формування стриктур стравоходу, звуження просвіту органу чи перфорація його стінки.

У клінічному аналізі крові привертає увагу виражена еозинофілія, при додатковому обстеженні можуть фіксуватися високі рівні загального IgE. Однак вирішальне значення в діагностиці ЕоЕ надається ендоскопічному обстеженню з морфологічним дослідженням біоптату. Під час проведення верхньої ендоскопії виявляють характерні особливості ЕоЕ (табл. 8).

Таблиця 8. Ендоскопічні особливості ЕоЕ (за В. Т. Івашкіним та співавт., 2013 [3])

Ізольовані стриктури (проксимальні або дистальні)
Поздовжні звуження стравоходу
Білуватий ексудат
Вертикальні борозни
Фіксовані концентричні кільця (трахеєподібний стравохід)
Рухливі концентричні кільця (котячий стравохід)

У цьому розділі ми можемо скористатися положеннями більш сучасної настанови — практичними рекомендаціями Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology — ACG), які були опубліковані у 2025 р. та присвячені діагностиці та лікуванню ЕоЕ [5]. У зазначеному документі американські спеціалісти наводять таку типову гістологічну ознаку ЕоЕ, як інтраепітеліальна еозинофільна інфільтрація з кількістю еозинофілів у полі зору мікроскопа великої роздільності 15 клітин (табл. 9).

Лікування

Терапія при ЕоЕ фокусується як на поліпшенні клінічних симптомів та гістологічної картини біоптатів, так і на запобіганні ускладненням. Зараз ведення хворих на ЕоЕ базується на трьох китах: дієті, фармакотерапії та ендоскопічній дилатації. З урахуванням того, що нові рекомендації ACG (2025) щодо лікування ЕоЕ дещо відрізняються від тих, що існували раніше, наводимо нижче основні положення цієї настанови (табл. 10).

Таблиця 9. Положення настанови ACG (2025) з діагностики ЕоЕ [5]

Рекомендації з діагностики
1. Ми рекомендуємо діагностувати ЕоЕ на підставі виявлення ознак езофагеальної дисфункції та щонайменше 15 еозинофілів у полі зору за великого збільшення в біоптатах стравоходу після виключення не-ЕоЕ захворювань, які провокують або потенційно здатні призвести до розвитку езофагеальної еозинофілії (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
2. Ми рекомендуємо використовувати систематичну бальну ендоскопічну шкалу оцінювання (наприклад шкала ЕоЕ Endoscopic Reference Score) для характеристики ендоскопічних ознак ЕоЕ при кожній ендоскопії (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
3. Ми рекомендуємо отримати щонайменше 6 біоптатів стравоходу щонайменше з 2 відділів стравоходу (наприклад проксимального / середнього та дистального) з ендоскопічними ознаками ЕоЕ, якщо це можливо, з метою оцінки гістологічних ознак, притаманних ЕоЕ (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
4. Ми рекомендуємо кількісно визначати число еозинофілів у біоптатах стравоходу, отриманих під час кожної ендоскопії, проведеної з метою виявлення ЕоЕ (<i>якість доказів — низька, сила рекомендації — сильна</i>)
Ключові положення з діагностики
<ul style="list-style-type: none"> • Ми рекомендуємо ретельно зібрати анамнез щодо ознак езофагеальної дисфункції, включно з відмовою від споживання деяких продуктів та модифікацією харчової поведінки • Лікарям доцільно розглянути ймовірність наявності інших станів, які здатні підвищити ризик розвитку ЕоЕ, зокрема численні atopічні захворювання та сімейний анамнез • Ми рекомендуємо проводити ендоскопію до призначення лікування (наприклад без дієтичних обмежень та призначення ІПП) у разі підозри на ЕоЕ з метою максимального підвищення діагностичної чутливості • Лікарям доцільно мати можливість отримання інформації про інші гістологічні ознаки ЕоЕ на додаток до кількості еозинофілів

Таблиця 10. Положення настанови ACG (2025) з лікування пацієнтів з ЕоЕ [5]

Рекомендації з лікування
1. Ми рекомендуємо ІПП для лікування хворих на ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
2. Ми рекомендуємо використовувати пероральні стероїди для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>помірна, сильна</i>)
3. Ми рекомендуємо використовувати флутиказону пропіонат або будесонід у пацієнтів з ЕоЕ, які раніше отримували місцеві стероїди (<i>низька, умовна</i>)
4. Ми пропонуємо емпіричну елімінаційну дієту як спосіб лікування хворих на ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
5. Ми не пропонуємо доступні на сьогодні алергологічні тести для призначення дієти з виключенням харчових продуктів для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>дуже низька, умовна</i>)

Рекомендації з лікування
6. Ми пропонуємо дупілумаб для лікування ЕоЕ в осіб віком від 12 років, які не відповідають на терапію ІПП (<i>помірна, умовна</i>)
7. Ми пропонуємо дупілумаб для лікування пацієнтів дитячого віку (1–11 років) з ЕоЕ, які не відповідають на терапію ІПП (<i>низька, умовна</i>)
8. Ми не можемо надати рекомендацію за або проти цендакімабу, бенраліумабу, лірентелімабу, меполіумабу або ресліумабу у лікуванні хворих на ЕоЕ
9. Ми не рекомендуємо використовувати омаліумаб для лікування пацієнтів з ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
10. Ми не рекомендуємо використовувати кромолін та монтелукаст для лікування осіб з ЕоЕ (<i>дуже низька, умовна</i>)
11. Ми пропонуємо використовувати ендоскопічну дилатацію як доповнення до медикаментозної терапії з метою лікування стриктур стравоходу, що спричиняють дисфагію у пацієнтів з ЕоЕ (<i>низька, умовна</i>)
12. Ми пропонуємо продовжувати ефективну дієтичну або фармакологічну терапію при ЕоЕ з метою запобігання рецидивам захворювання, прогресуванню ознак гістологічного запалення та ендоскопічних змін

Ключові положення з лікування
<ul style="list-style-type: none"> • Ми рекомендуємо використовувати високі дози ІПП для лікування пацієнтів з ЕоЕ • Ми радимо лікарям консультувати хворих щодо обґрунтування застосування ІПП при ЕоЕ • Ми вважаємо, що індукція пероральними місцевими стероїдами з будесонідом та флутиказоном зменшує симптоматику, поліпшує гістологічну картину та знижує ендоскопічну активність захворювання у підлітків та дорослих з ЕоЕ • Ми рекомендуємо застосовувати місцеві стероїди після вживання їжі або перед сном, при цьому нічого не їсти і не пити протягом 30–60 хвилин, щоб сприяти максимальній затримці ліків у стравоході • Медичні працівники можуть розглянути можливість розпочати елімінаційну дієту з менш обмежувальної емпіричної елімінації як ініціальну дієтотерапію вибору • Ми радимо лікарям співпрацювати з дієтологом / нутриціологом, які спостерігають за пацієнтами, що отримують елімінаційну дієту • Не слід ізолювати використовувати симптоми захворювання для визначення харчових тригерів • Ми радимо лікарям використовувати дупілумаб як ступінчасту терапію у пацієнтів, які важко піддаються лікуванню; лікарям слід розглянути можливість його застосування у хворих на ЕоЕ та численними atopічними станами, які також відповідають вимогам щодо призначення дупілумабу • Ми радимо ендоскопістам мати високий рівень настороженості щодо наявності стриктур та звуження стравоходу при ЕоЕ, особливо у пацієнтів з дисфагією або виключенням деяких продуктів / модифікацією харчової поведінки • Ми рекомендуємо підхід «починати обережно та рухатися повільно» при дилатації стравоходу • Ми рекомендуємо комбінувати дилатацію стравоходу з протизапальним лікуванням

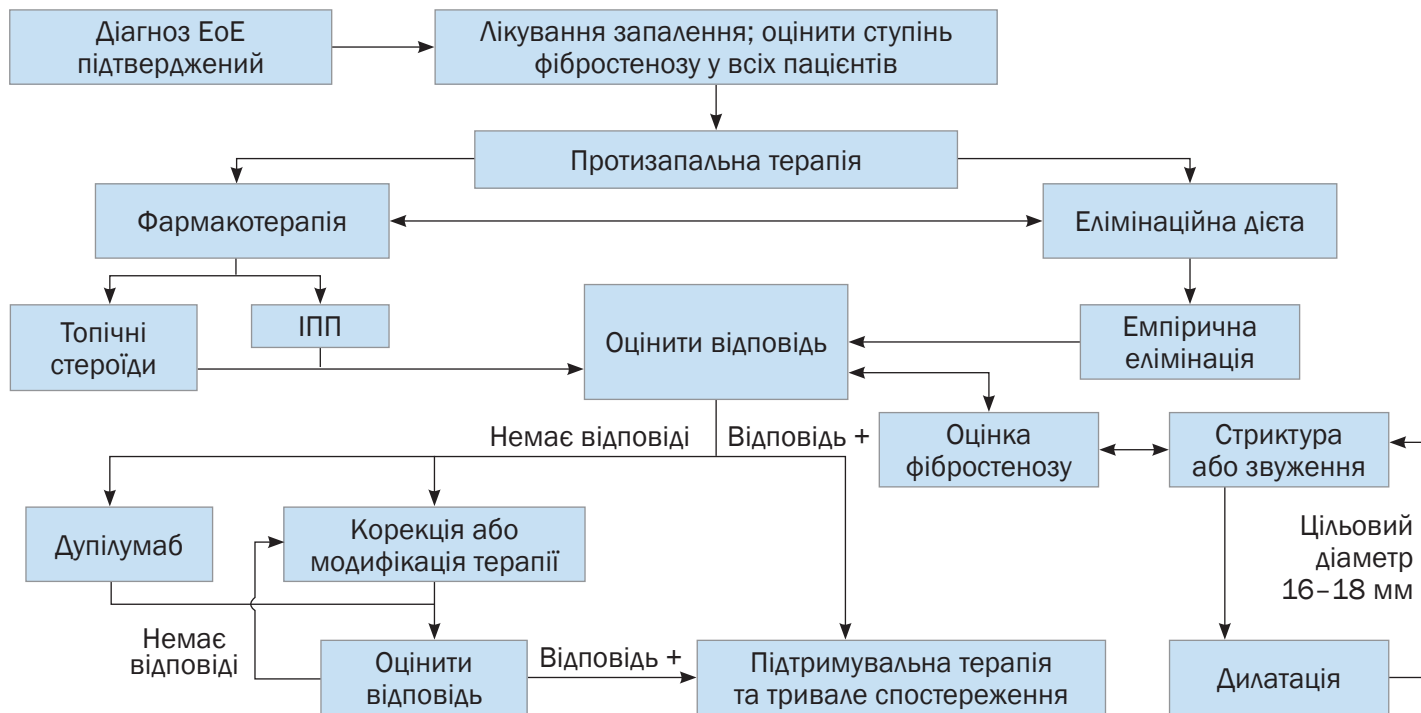


Рис. 3. Алгоритм лікування хворих на ЕоЕ згідно з рекомендаціями ACG (2025) [5]

Під елімінаційною дієтою експерти UEG розуміють виключення з раціону шести таких продуктів: білок коров'ячого молока, пшениця, яйця, соя, ананас / горіхи, риба та морепродукти [8].

Зазвичай застосовуються стероїдні протиастматичні препарати у мультидозових інгаляторах або небулайзерах, як-от будесонід або флутиказон, які не інгалюються, а проковтуються. Ці лікарські засоби добре переносяться хворими, найчастіше сприяють зменшенню вираженості симптомів та езофагеальної еозинофілії. На сьогодні проведено 9 рандомізованих клінічних досліджень ефективності топічних стероїдів у хворих на ЕоЕ, зокрема флутиказону порівняно з плацебо, флутиказону проти преднізолону, флутиказону порівняно з езомепразолом, будесоніду проти плацебо та ін. Якщо застосування місцевих стероїдів після завершення початкового етапу лікування припиняється, то у більшості пацієнтів спостерігається рецидив симптомів. Це характерно для всіх видів терапії, оскільки ЕоЕ – хронічне захворювання, і після проведення лікування симптоматика разом з гістологічним погіршенням найчастіше рецидує. Тому хворим на ЕоЕ показано проведення тривалої підтримувальної терапії.

Представники ACG (2025) пропонують наступний алгоритм дій при веденні хворих на ЕоЕ (рис. 3).

Після встановлення діагнозу ЕоЕ всім пацієнтам слід призначати засоби для зниження інтенсивності запального процесу та одночасно оцінити наявність і ступінь вираженості фіб्रोстенозу, необхідність проведення дилатації стравоходу.

Профілактика і прогноз

На жаль, точних даних про ефективність первинної і вторинної профілактики поки немає, адже історія наших знань про ЕоЕ налічує не більше ніж 40 років. За цей час запальний процес за участю еозинофілів не поширювався за межі стравоходу (у шлунок

або дванадцятипалу кишку), не було випадків розвитку гіпереозинофільного синдрому, злоякісних пухлин або передракових змін слизової оболонки стравоходу, ЕоЕ не впливав на нутритивний статус пацієнта [3, 4, 6–8].

МАЕ

МАЕ – це стан, який виникає внаслідок появи у кровотоку активних у ферментному відношенні макромолекулярних комплексів, що включають амілазу; ці комплекси погано фільтруються нирками (внаслідок свого великого розміру) та затримуються в кровотоку.

Класифікація МАЕ

Виділяють три форми (ступені) МАЕ [2]:

- тип 1 – характеризується стійкою гіперамілаземією, зниженням рівня амілази в сечі та відносно високою концентрацією макроамілазного комплексу (комплексу амілази з білком) у сироватці крові;
- тип 2 – характеризується гіперамілаземією, але концентрація амілази в сечі може бути знижена незначно, а співвідношення макроамілази (МА) та звичайної амілази в сироватці крові є значно меншим, ніж при гіперамілаземії 1-го типу;
- тип 3 – характеризується нормальною активністю амілази в сироватці, нормальними показниками амілази в сечі, а також зазвичай низьким співвідношенням МА та звичайної амілази в сироватці крові.

МА є великими молекулами, молекулярна маса яких варіює в межах від 150 000 до 2 000 000 (у нормі молекулярна маса амілази людини становить 50 000–55 000) [2]. Молекула МА теоретично може бути: полімером нормальної амілази, аномальною амілазою, комплексом нормальної сироваткової амілази з білком або комплексом нормальної сироваткової амілази з небілковою речовиною, наприклад з вуглеводами.

Таблиця 11. Причини підвищення активності амілази залежно від вираженості гіперамілаземії

Незначне підвищення (перевищення верхньої межі норми ≤ 3 рази)	Помірне підвищення (перевищення верхньої межі норми у 3–5 разів)	Значне підвищення (перевищення верхньої межі норми ≥ 5 разів)
<ul style="list-style-type: none"> • Ураження слинних залоз; • хронічна ниркова недостатність; • МАЕ; • введення морфіну (спазм сфінктера Одді); • травми верхнього відділу черевної порожнини 	<ul style="list-style-type: none"> • Проривна дуоденальна виразка; • непрохідність кишечника; • інші стани «гострого живота»; • гостра ниркова недостатність з олігурією; • діабетичний кетоацидоз 	<ul style="list-style-type: none"> • Гострий панкреатит

Макроамілазні комплекси можуть формуватися за наявності в крові аномальних білків, що з'єднуються з амілазою, наприклад, при мієломній хворобі. Якщо в нормі амілаза крові представлена двома варіантами ізоамілази (панкреатичної — Р-тип, слинної — S-тип), то до складу МА входить переважно S-ізоамілаза. При патології підшлункової залози в крові підвищується переважно активність амілази Р-типу, а при патології слинних залоз — S-типу.

Епідеміологія

У МАЕ немає географічних і расових переваг. Її дещо частіше виявляють у чоловіків (60,0%), ніж у жінок (40,0%) [2]. Цікаво, що МАЕ найчастіше виникає після 50 років; нині немає підтверджень її спадкового характеру.

Причини та клінічні прояви

Основні причини підвищення активності амілази в крові наведено залежно від вираженості гіперамілаземії в табл. 11.

Особливості клінічної картини аналізували тільки у хворих з 1- та 2-м типами МАЕ, тому що у них підвищена активність амілази в крові; пацієнти з МАЕ 3-го типу випадають з поля зору лікарів через відсутність гіперамілаземії, і їх виявляють лише при цілеспрямованих дослідженнях. МАЕ не супроводжується специфічним симптомокомплексом. Хоча біль у животі дуже характерний для хворих з МАЕ 1- та 2-го типів, чіткого причинно-наслідкового зв'язку між ними не встановлено. Біль у животі, як правило, є лише приводом для поглибленого обстеження хворого, що іноді призводить до виявлення МАЕ. Головний клінічний інтерес до цієї патології за наявного в нас рівня знань про неї полягає в необхідності навчитися відрізняти її від інших станів, що супроводжуються гіперамілаземією та потребують спеціального лікування.

Слід наголосити на тому, що виявлення МАЕ не виключає панкреатит або інші причини гіперамілаземії. Можливою є ситуація, коли у пацієнта з МАЕ розвинувся алкогольний або інший банальний панкреатит. Тоді співіснування МАЕ та патології підшлункової залози є можливим, звичайно, за відповідної клініки, наприклад панкреатиту. У літературі описано випадки поєднання МАЕ та панкреатиту. Якщо ж є тільки гіперамілазна МАЕ без клінічних проявів панкреатиту, слід задовольнитися діагнозом «макроамілаземія». Гострі стани, які самі собою викликають гіперамілаземію, іноді розвиваються у хворих, у яких МАЕ навіть не підозрювали. У міру зменшення вираженості симптомів гострого

захворювання активність амілази в сироватці крові знижується, але не зникає зовсім. Оскільки можуть бути інші пояснення стійкої гіперамілаземії після перенесеного панкреатиту (наприклад формування псевдокісти), ігнорування можливості МАЕ може призвести до проведення численних непотрібних та неінформативних досліджень, включно з діагностичною лапаротомією. Біль у животі, на який так часто скаржаться хворі на МАЕ 1- та 2-го типів, у деяких випадках можна пояснити супутніми захворюваннями, зокрема хронічним панкреатитом. Однак найчастіше причина такого болю залишається незрозумілою. Домінує думка, відповідно до якої частота виявлення болю при МАЕ пояснюється лише більш частим обстеженням пацієнтів з болем. Тим не менш зберігається можливість того, що МА або процес, що призводить до її формування, можуть якимось чином викликати біль у животі. На додаток можна сказати, що цікаве і багато в чому загадкове явище МАЕ слід, ймовірно, сприймати як біохімічну аномалію, яку необхідно клінічно відрізняти від інших причин гіперамілаземії [2]. Принаймні зараз її можна розглядати як «біохімічну аберацію», яку часто випадково виявляють при обстеженні хворого.

Діагностика

МАЕ слід підозрювати в тих випадках, коли активність амілази в крові стійко підвищена без будь-яких явних причин, а активність амілази в сечі є зниженою без порушення функції нирок [2]. Однак ці симптоми не є специфічними для МАЕ. Їх можна виявити при гіперамілаземії S-типу — стані, за якого МА в крові не виявляють, а гіперамілаземія викликана головним чином збільшенням умісту в крові ізоамілази S-типу [2]. Крім того, МАЕ може супроводжуватися й нормальною активністю амілази в сечі (МАЕ 2-го типу), і навіть нормальними показниками амілази і в крові, і в сечі (МАЕ 3-го типу). Тому для впевненого діагностування МАЕ необхідним є чітке підтвердження наявності молекули МА в крові.

Розроблено кілька методів виявлення МА в крові. Усі вони засновані на тій чи іншій відмінності молекули МА від молекул звичайної амілази. Деякі з цих методів є прямими, оскільки за їх допомогою встановлюють наявність у крові амілазного комплексу, що має набагато більш високу молекулярну масу, ніж молекула нормальної амілази, на основі поділу сироватки білків за молекулярною масою. Інші методи є непрямими, тому що вони підтверджують наявність МА в крові не шляхом виявлення самого амілазного комплексу, а засновані на визначенні якої-небудь

з його властивостей. Прямі тести мають більше діагностичне значення і тягнуть за собою менше технічних і діагностичних помилок. Для діагностики МАЕ використовують колонкову, прискорену рідинну, тонкошарову хроматографію, ультрацентрифугування, електрофорез, ізоелектричне фокусування, осадження поліетиленгліколем, оцінку теплової чутливості амілази, імунологічні методи (реакція з моноклональними антитілами; використання антисироватки до імуноглобулінів — компонентів макроамілазного комплексу). З наведених методів найбільш простими та швидкими є електрофорез та тест з поліетиленгліколем. Крім того, простим та доступним методом діагностики МАЕ є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну (кліренс амілази / кліренс креатиніну). Нездатність макроамілазного комплексу проходити через гломерулярний фільтр проявляється різким зниженням співвідношення кліренсів [2]. При гіперамілаземії та нормальній функції нирок співвідношення кліренс амілази / кліренс креатиніну <1% робить діагноз МАЕ досить імовірним. Але навіть за такого низького співвідношення кліренсів краще провести пряме дослідження (наприклад хроматографію), оскільки зниження співвідношення кліренсів є можливим і при гіперамілаземії S-типу [2].

У нормі амілазо-креатиніновий кліренс становить 1–2,5% (за нашими даними). Деякі автори вказують вищу межу норми — 4%. При захворюваннях підшлункової залози (зокрема, при панкреатитах) співвідношення кліренсів підвищується, причому збільшення його є можливим навіть за відсутності гіперамілаземії та утримується довше за неї. Така різноспрямована зміна співвідношення кліренсів при МАЕ (зниження) та панкреатитах (підвищення), простота, доступність та низька вартість дослідження дозволяють рекомендувати його і для діагностики МАЕ, і для її диференціальної діагностики.

Лікування

Оскільки МАЕ не має клінічних проявів, то вона, мабуть, не потребує спеціального лікування. Терапія має бути спрямована на захворювання, яке, можливо, спровокувало розвиток МАЕ.

Зараз немає способів ефективного розділення *in vivo* макроамілазного комплексу. Якщо навіть у перспективі це стане можливим, то незрозуміло, що це дасть з клінічної точки зору. Адже не доведено, що розділення макроамілазного комплексу позбавляє болю в черевній порожнині. Серйозною проблемою є біль у животі, що часто повторюється, неясного походження, на який часто скаржаться пацієнти з МАЕ. На жаль, зараз їм не може бути запропоновано нічого більшого, крім симптоматичної терапії.

Прогноз

Цілком очевидно, що МАЕ може бути тимчасовою і скороминущою. Про що свідчить зникнення МАЕ? На це важливе з клінічної точки зору запитання поки що відповісти не можна через брак інформації. У пацієнтів з МАЕ 3-го типу доведено часовий зв'язок між зникненням з крові МА та одужанням від захворювання, яке, можливо, спровокувало МАЕ [2]. Аналогічний зв'язок відзначено у деяких хворих з МАЕ

1- та 2-го типів, зокрема, у пацієнтів із синдромом мальабсорбції при целіакії після призначення аглютенної дієти. А що ж відбувається при персистуючій МАЕ? Дані про ці випадки є надто обмеженими та суперечливими, що не дозволяє дати аргументовану відповідь. У переважної частини цих пацієнтів упродовж багатьох років немає жодних клінічних проявів, але в деяких виникають епізоди болю в черевній порожнині без будь-якої органічної причини. І хоча далеко не все ясно у патогенезі, діагностиці, лікуванні та прогнозі цього стану, є підстави вважати перебіг МАЕ відносно сприятливим.

Остаточний діагноз і тактика ведення пацієнта

Особливості анамнезу життя (харчова алергія, atopічний риніт), клінічної картини (характерний дисфагічний синдром, періодична поява болю в животі неясної локалізації), результати лабораторного (еозинofilія, високий рівень загального IgE, позитивні результати алергологічного обстеження, зниження рівня ліпази в крові) та інструментального досліджень (специфічні дані ендосонографії — відсутність патології підшлункової залози, відсутність ознак патології слинних залоз, дані патоморфологічного дослідження біоптатів стравоходу за відсутності патологічних змін в інших внутрішніх органах за даними комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження слинних та щитоподібної залоз), проведена диференціальна діагностика підтвердили правоту початково зробленого нами припущення. І це дозволило нам сформулювати заключний клінічний діагноз.

Остаточний діагноз. Еозинofilний езофагіт. Макроамілаземія 2-го типу.

Пацієнту рекомендована елімінаційна дієта з виключенням продуктів, що викликають харчову алергію, призначено Контролок по 20 мг 2 рази на добу. Через 20 днів, продовжуючи приймати призначену терапію, хворий почував себе абсолютно здоровим та вів активне соціальне життя. Спостереження за пацієнтом продовжується. У динаміці контролюються показники амілази та ліпази в крові, проводиться сонографія підшлункової залози та ендоскопічне дослідження з біопсією слизової оболонки стравоходу. Протягом багатьох років (до тепер — 2025 р.) пацієнт скарг не має.

Наприкінці наводимо основні дані щодо ЕоЕ та МАЕ, які представлені в цій статті (табл. 12).

Таблиця 12. Ключові положення

ЕоЕ — це хронічне імуно- / антиген-опосередковане захворювання стравоходу, що клінічно характеризується симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно — вираженим еозинofilним запаленням
Єдиним вірогідним методом діагностики ЕоЕ на сьогодні є ендоскопія з біопсією
Мінімальний пороговий критерій для встановлення діагнозу ЕоЕ становить 15 еозинofilів у полі зору під великим збільшенням (стандартний розмір ≈0,3 мм ²) у слизовій оболонці стравоходу

У разі підозри на ЕоЕ має проводитися оцінка алергологічного статусу
Терапія першої лінії ЕоЕ включає елімінаційну дієту, прийом ІПП, протизапальне лікування топічними кортикостероїдами
ЕоЕ має відносно сприятливий перебіг (за умови своєчасної діагностики та лікування), оскільки ця патологія не є передраковим станом

МАЕ слід підозрювати за підвищення активності амілази в крові, але нормальних показників амілази в сечі та за відсутності ознак патології підшлункової та слинних залоз
Простим та доступним методом діагностики МАЕ є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну
МАЕ не підлягає лікуванню, а лише спостереженню за пацієнтами. За необхідності проводиться терапія з приводу захворювання, яке, можливо, викликало формування МАЕ

Список літератури

1. Абдуганиева Д. И., Одинцова А. Х., Черемина Н. А. Всегда ли гиперамилаземия связана с хроническим панкреатитом? Актуальные проблемы медицины. 2011; 7: 157–159.
2. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Загоренко Ю. А. Макроамилаземия — безобидное заблуждение или опасное незнание? Сучасна гастроентерологія. 2006; 6(32): 93–99.
3. Ивашкин В. Т., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Кайбышева В. О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей. Москва. 2013:78.
4. Collins M. H., Capocelli K., Yang G.-Y. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. Front. Med. 2018; 4: 261. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00261>
5. Dellon E. S., Muir A. B., Katzka D. A. et al. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Eosinophilic Esophagitis. Am J Gastroenterol. 2025; 120(1): 31–59. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003194>.

6. Diny N. L., Rose N. R., Ciháková D. Eosinophils in Auto-immune Diseases. Front Immunol. 2017; 8: 484. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00484>.
7. Durrani S., Rothenberg M. Recent advances in eosinophilic esophagitis [version 1; referees: 3 approved]. F1000Research 2017; 6(F1000 Faculty Rev): 1775. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11798.1>.
8. Lucendo A., Molina-Infante J., Arias A. 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>.
9. Ronkainen J., Talley N. J., Aro P. et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. Gut. 2007; 56(5): 615–620.
10. Schooepfer A. M., 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: 1230–1236.

УДК 616.329-002:616-003.8211-071

doi: 10.33149/vkr.2025.03.08

UA Новий час — нові захворювання (клінічне спостереження еозінофільного езофагіту в поєднанні з макроамілаземією)

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляєва^{1,2}, Т. Л. Можина³

¹Багатопрфільна клініка «Інто Сана», Одеса, Україна

²Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

³Центр здорового серця доктора Крахмалової, Харків, Україна

Ключові слова: еозінофільний езофагіт, дисфагія, «вклинення» їжі, макроамілаземія, диференційна діагностика, топічні кортикостероїди, інгібітори протонної помпи, елімінаційна дієта.

Еозінофільний езофагіт (ЕоЕ) є одним з найпоширеніших захворювань стравоходу, провідною причиною дисфагії та «вклинення» харчової грудки у дітей та дорослих. ЕоЕ — це хронічна імунно- / антиген-опосередкована хвороба стравоходу, що клінічно характеризується симптомами дисфункції стравоходу, а гістологічно — вираженим еозінофільним запаленням. Єдиним вірогідним методом діагностики ЕоЕ на сьогодні є ендоскопія з біопсією. Мінімальний пороговий критерій для встановлення діагнозу ЕоЕ становить

15 еозінофілів у полі зору при великому збільшенні (стандартний розмір $\approx 0,3 \text{ мм}^2$) у слизовій оболонці стравоходу. У разі підозри на ЕоЕ має проводитися оцінка алергологічного статусу.

Терапія першої лінії при ЕоЕ включає елімінаційну дієту, прийом інгібіторів протонної помпи та лікування топічними кортикостероїдами.

ЕоЕ має відносно сприятливий перебіг (за умови своєчасної діагностики та лікування), оскільки ця патологія не є передраковим станом.

Макроамілаземію слід підозрювати у разі підвищення активності амілази в крові, але нормальних показників амілази в сечі та за відсутності ознак патології підшлункової та слинних залоз. Простим і доступним методом діагностики цієї хвороби є визначення співвідношення кліренсів амілази та креатиніну

Макроамілаземія не підлягає лікуванню, потрібне лише спостереженню за пацієнтами. За необхідності проводиться терапія з приводу захворювання, яке, можливо, викликало формування макроамілаземії.

У статті представлено клінічне спостереження хворого з ЕоЕ та макроамілаземією. Викладено рекомендації Американської колегії гастроентерологів (American College of Gastroenterology — ACG), які засновані на даних доказової медицини щодо діагностики, способів лікування ЕоЕ, а також спостереження за пацієнтами із цією патологією. У публікації також наведено дефініцію, розглянуто форми макроамілаземії, її клінічну значущість та прогноз.

EN **New times — new diseases
(clinical case of eosinophilic
esophagitis combined
with macroamilasemia)**

N. B. Gubergrits¹, N. V. Bieliaieva^{1,2}, T. L. Mozhyna³

¹Into Sana Multidisciplinary Clinic, Odesa, Ukraine

²Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine

³Dr. Krakhmalova Healthy Heart Centre, Kharkiv, Ukraine

Key words: eosinophilic esophagitis, dysphagia, food impaction, macroamilasemia, differential diagnostics, topical steroids, proton pump inhibitors, elimination diet.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is one of the most prevalent esophageal diseases and the leading cause of dysphagia and food impaction in children and young adults.

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune/antigen-mediated disease of the esophagus, clinically characterised by symptoms of esophageal dysfunction and histologically by severe eosinophilic inflammation. Currently, the only reliable method for diagnosing EoE is endoscopy with biopsy. The minimum threshold criterion

for the diagnosis of EoE is 15 eosinophils in the field of view at high magnification (standard size $\approx 0.3 \text{ mm}^2$) in the esophageal mucosa. If EoE is suspected, the allergic status should be assessed.

First-line therapy for EoE includes an elimination diet, proton pump inhibitors, and topical corticosteroids. EoE has a relatively favourable course (provided timely diagnosis and treatment), as this pathology is not a pre-cancerous condition.

Macroamilasemia should be suspected when blood amylase activity is elevated but urine amylase levels are normal and there are no signs of pancreatic or salivary gland pathology. A simple and affordable method of diagnosing macroamilasemia is determining the ratio of amylase and creatinine clearances.

Macroamilasemia cannot be treated, but only monitored. If necessary, the disease that may have caused the formation of macroamilasemia is treated.

A clinical case of a patient with EoE and macroamilasemia is presented. The ACG's evidence-based recommendations for EoE diagnosis, treatment modalities, and patients' follow up are shown in the article. The article represents definition and forms of macroamilasemia, clinical significance and prognosis.