РОЛЯ НА ДИЕТАТА В ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕОЗИНОФИЛНИЯ ЕЗОФАГИТ

Диана Ганчева-Томова^{1,2}, Лили Трифонова^{2,3}

¹Катедра по физиология и патофизиология, Факултет по медицина,
Медицински университет – Варна

²Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

³Катедра по хигиена и епидемиология, Факултет по обществено здравеопазване,
Медицински университет – Варна

THE ROLE OF DIET IN THE TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Diana Gancheva-Tomova^{1,2}, Lili Trifonova^{2,3}

¹Department of Physiology and Pathophysiology, Faculty of Medicine,
Medical University of Varna

²Clinic of Gastroenterology, St. Marina University Hospital, Varna

³Department of Hygiene and Epidemiology, Faculty of Public Health,
Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Еозинофилният езофагит (ЕоЕ) е хронично имуно- или антигенмедирано състояние, водещо до еозинофилно възпаление на хранопровода. В резултат на това се развива езофагеална дисфункция, представяща се при възрастните главно с дисфагия и парене зад гръдната кост. При децата основните симптоми са коремна болка, рефрактерни рефлуксни оплаквания, гадене и повръщане. Лечението с перорални топични кортикостероиди и инхибитори на протонната помпа са утвърдени терапевтични инструменти. Диетичните ограничения са с доказан благоприятен ефект върху клиничната симптоматика. Елиминационните диети не са без риск и могат да повлияят нутритивния статус, удоволствието от храненето и качеството на живот. При адекватен подбор и балансираност диетичната терапия може да е ефективна и неблагоприятното въздействие върху начина на живот да бъде сведено до минимум. Обзорът представя кратък преглед на възможностите и насоките за диетична терапия на това все по-разпознаваемо заболяване.

Ключови думи: еозинофилен езофагит, диетична терапия

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immunologic or antigen-mediated condition leading to eosinophilic inflammation of the esophagus. As a result, esophageal dysfunction develops, presenting in adults mainly with dysphagia and heartburn. In children, the main symptoms are abdominal pain, refractory reflux complaints, nausea and vomiting. Treatment with oral topical corticosteroids and proton-pump inhibitors are well-established therapeutic tools. Dietary restrictions have a proven beneficial effect on clinical symptoms. Elimination diets are not without risk and can impact nutritional status, eating pleasure and quality of life. With adequate selection and balance, dietary therapy can be effective and the adverse effects on lifestyle can be minimized. The review presents a brief overview of the possibilities and guidance for dietary therapy of this increasingly recognizable disease.

Keywords: eosinophilic esophagitis, dietary therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Еозинофилният езофагит (ЕоЕ) е хронично, имуномедирано, възпалително заболяване на хранопровода, на което се отделя все по-голямо внимание. Днес то е второто най-често възпалително заболяване на хранопровода след гастроезофагеалната рефлуксна болест (ГЕРБ) и често подценявана причина за дисфагия и болусна обструкция при деца и възрастни.

ЕоЕ се дефинира като хронично, имуномедирано или антигенмедирано заболяване на хранопровода. Характеризира се клинично със симптоми на езофагеална дисфункция и хистологично - с преобладаващо еозинофилно възпаление с ≥ 15 еозинофила на поле при голямо увеличение (eos/hpf - high power field) (10,3), след изключване на други системни и локални причини за еозинофилия, като ГЕРБ, еозинофилен гастроентерит, паразитни инфекции, възпалителни чревни заболявания и др. Приема се, че доминиращите антигени, които медиират това заболяване, са хранителни алергени.

В предшестващи години се е приемало, че ГЕРБ и ЕоЕ са взаимно изключващи се състояния. По-късно редица изследователи са наблюдавали, че голяма част от пациентите с клинични симптоми и езофагеална еозинофилия (≥ 15 eos/hpf) отговарят на лечение с висока доза инхибитор на протонната помпа (ИПП), но нямат клинично представяне, съответстващо на ГЕРБ. Във връзка с това, диагностичните насоки, публикувани през 2011, 2013 и 2014 г., дефинират ново състояние, наречено *PPI-responsive esophageal eosinophilia* – *PPI-REE* (отговаряща на ИПП езофагеална еозинофилия). В следващите години редица проучвания показват, че ЕоЕ и ГЕРБ не са непременно взаимно изключващи се състояния, а имат сложни взаимоотношения: могат да съществуват едновременно; ЕоЕ може да доведе до вторичен рефлукс поради намален езофагеален комплайънс или дисмотилитет; ГЕРБ може да доведе до намален епителен бариерен интегритет, позволяващ въздействие на антигени, с пос-

ледваща еозинофилия. Настоящите насоки класифицират *PPI-REE* пациентите като подгрупа на ЕоЕ. Клиничният ефект на ИПП при ЕоЕ пациентите вероятно се основава на киселинно-независимия еотаксин-3-блокиращ ефект (10).

Хранопроводът е уникален и различен от останалата част на гастроинтестиналния тракт – нормално в него няма еозинофили. При ЕоЕ голям брой еозинофили се натрупват в епитела на хранопровода. Това натрупване, което е реакция на множество фактори, като храни, алергени, атопични състояния, болести или киселинен рефлукс, може да влоши или увреди тъканта на езофага, което допринася за развитие на фиброза и стриктури (7).

Епидемиология

Първите случаи са описани през 1978 г. и 1982 г. и погрешно интерпретирани като ахалазия. Болестта за първи път е разпозната и описана като отделно клинично-патологично състояние през 1993 г. от Attwood (2) и Straumann. Редица епидемиологични проучвания са установили увеличаване на честотата и разпространението на ЕоЕ през последните над 20 години (10). Проучвания сред населението показват честота от 1.7/100 000 и разпространение от 16.1/100 000 жители при възрастни в Европа.

В други студии се съобщава разпространение от 58.9/100 000 лица над 20-годишна възраст и 50.5/100 000 под 20 г., с пик във възрастта 35–39 г. (2), между 30–52/100 000 лица от общата популация (7), което очертава ръст на болестта. Налице са широки географски флуктуации, на места с превес в градските региони. Сред пациенти, подложени на ендоскопия поради затруднения в преглъщането, разпространението е значително по-високо – до 54% (3). ЕоЕ е описан във всички възрастови групи. Началните прояви са в ранна училищна възраст, с връх в късна юношеска възраст и между 30–50 години. Засяга предимно мъже от европейската раса – мъжете имат 2-3 пъти по-висок риск за развитие на болестта. Налице е и силен наследствен ком-

Фиг. 1. Ендоскопски характеристики на ЕоЕ: **а.** линейни бразди; **б.** мукозна чупливост и ранимост; **с.** множество бели нодули; **д.** трахеализация; **е.** стеснен хранопровод с ексудати; **ф.** тежки еозинофилни абсцеси с линейни бразди (Khan et al.).

понент, с висок риск за развитие у сиблингите (3,7,10).

КЛИНИЧНА КАРТИНА

Клиничното представяне на пациентите с ЕоЕ варира с възрастта. Кърмачетата и малките деца най-често имат неспецифични симптоми – гадене, повръщане, коремна болка, отказ от хранене или забавяне в развитието. Децата в училищна възраст често изпитват повтарящи се коремни болки или повръщане. При юношите и възрастните симптомите стават специфични за стесняване на хранопровода – най-често затруднено преглъщане на твърди храни (дисфагия 70-80%), присядане на хапката (33-55%), пареща болка зад гръдната кост (~30% от възрастните, особено след прием на алкохол), гръдна болка и регургитации (2,3,7,10).

Ендоскопия

Ендоскопските характеристики при деца с ЕоЕ включват или нормален вид на езофагеалната тъкан, или плаки или оток. При възрастните се установява мукозна ранимост и чупливост, езофагеални пръстени (трахеализация), бели ексудати или

плаки, надлъжни бразди, дифузно стесняване на хранопровода и стриктури (2,3,7,8,10) (Фиг. 1).

Хистологични характеристики на ЕоЕ

Повишеният брой еозинофили в езофагеалния епител, мукоза, която типично е лишена от еозинофили, е хистологичният отличителен белег на ЕоЕ. Най-малко 6 биопсии трябва да се вземат от различни участъци от хранопровода, насочени към зоните с ендоскопски промени. Въпреки това се препоръчват биопсии и от видимо нормална лигавица поради липсата на ендоскопски промени в 10-15% от случаите (10).

Шест до 8 биопсии от проксимална и средна и/или дистална част на хранопровода са необходими за идентифициране на ЕоЕ. Наличието на еозинофили ≥ 15 на поле (eos/hpf) е задължително условие за диагнозата на пациенти с активен ЕоЕ.

Патофизиологични аспекти

Различни фактори на околната среда, хранителни алергени, както и генетични фактори играят роля в патогенезата на ЕоЕ.

Обсъжда се ролята на солната киселина за повишаване пропускливостта на епитела към различни алергени. Установена е по-висока честота на други atopични състояния, като астма, алергичен ринит, atopична екзема при пациенти с ЕоЕ, в сравнение с общата популация (10). Фактори, вероятно променящи стимулацията на имунната система и предразполагащи към болестта, са раждане с Цезарево сечение, преждевременно раждане, антибиотично лечение в кърмаческа възраст, липса на кърмене. Множество храни, като краве мляко, пшеница и глютен-съдържащи храни, фъстъци/ядки, соя, яйца, риба, морски дарове, бобови храни, са сред най-важните хранителни алергени (7, 10). Възвръщането на езофагеалната еозинофилия след реинтродукция на тези храни доказва ролята на хранителните алергени. Клинично наблюдение (11) установява при деца наличие в серума на специфични, асоциирани с ЕоЕ, IgG4 към основни протеини в храните: трите основни млечни протеини – α -лакталбумин, β -лактоглобулин и казеин, към пшеница/глютен, соя, яйца, фъстъци (11). Промяната в езофагеалната микробна флора играе жизненоважна роля в ЕоЕ, включително и промененият слюнчен микробиом (7). Посочва се ролята на въздушните алергени и обратната връзка между *Helicobacter pylori* инфекцията и ЕоЕ (3,7). Установен е нарастващ брой ЕоЕ сред пациенти, подложени на орална имунотерапия за IgE-медирана хранителна алергия (към мляко, яйца, миди). Проучване показва, че IgE-медираната хранителна алергия и ЕоЕ са резултат от общ алерген-специфичен Th2 (Т-хелпери тип 2) отговор. Освен това е оправдано и опасението за ятрогенен ЕоЕ при пациенти, провеждащи орална имунотерапия, което налага тяхното стриктно мониториране за ЕоЕ симптоми (7).

ДИАГНОЗА

Основава се на базата на клиничните симптоми, ендоскопските и хистологични характеристики.

ЛЕЧЕНИЕ

Целите на лечението на ЕоЕ включват индукция на клинична и хистологична ремисия, възстановяване на функцията, поддържане на ремисията, профилактика на усложненията и подобро качество на живот. Могат да се използват три подхода за постигане на тези цели: диета, лекарства и ендоскопски интервенции (3, 8, 10). Диетичната елиминационна терапия постига клинична и хистологична ремисия при деца и възрастни без риск от лекарствено свързани странични ефекти (4). Съществуват три възможности за диетична терапия: елементна диета, емпирична елиминационна диета и насочена към тестване елиминационна диета (1, 4, 8).

Елементна диета (ЕД)

ЕД се състои от базирана на аминокиселини формула (AAF - amino acid-based formula), приложена за първи път през 1995 г. (3), без протеини или пептиди, елиминира всички потенциални хранителни алергени и е установено, че води до ремисия в по-голямата част от децата с ЕоЕ. Скоростни метаанализи показват, че AAF е най-ефективната терапия с хистологична ремисия в 90.8% при деца и възрастни (9) и е толкова ефективна, колкото стероидното лечение в резолюцията на симптомите. Основните алергологични и гастроентерологични общества предлагат използването на AAF върху екстензивно хидролизирана формула. Преди да се пристъпи към ЕД, индивидуалните цели трябва да се персонализират така, че да отговарят на нуждите на пациента от енергия, протеини, витамини и минерали. Модифицираната ЕД чрез добавяне на 1 или 2 храни (яйца, ябълка или сладък картоф) може да помогне за запазване или развитие у децата на устните двигателни умения и подобряване на приемането на храна. AAF се различават по вкус, с което се улеснява приемането им. При възрастните е разрешен прием на черен и зелен чай. Въпреки че ЕД е доказано, че води до значително хистологично подобрене при деца и възрастни, трудностите с поддържането на тази диета (лоши

вкусови качества, непридържане към нея), както и високата цена, могат да я направят по-малко желан избор. Поради това ЕД е с ограничено приложение при ЕоЕ (3,4,9).

Емпирична елиминационна диета (ЕЕД)

ЕЕД е най-често използваната диетотерапия за ЕоЕ (1,3,4,5). Базира се на концепцията, че емпиричното избягване на храните, които най-често причиняват незабавна свръхчувствителност в популацията, също ще е решение за ЕоЕ. Началната форма на тази диета е елиминиране на шест храни за 6 седмици (6-food elimination diet - SFED), която отчита по-голямата част от IgE-медираните хранителни реакции – мляко, яйца, соя, пшеница, фъстъци/черупкови плодове, риба/миди/черупчести. Клинични наблюдения докладват отговор в 70%-74% при деца и възрастни съответно. Придържането към диета с елиминиране на много храни е трудно, което поражда въпроса дали по-малко рестриктивни диети са опция като първоначален подход. Налице са данни, че риба/черупчести и фъстъци/черупкови плодове (ядки) са редки тригери за ЕоЕ. Поради това елиминирането на 4 храни (4FED) – мляко, яйца, соя ± други бобови растения и пшеница се приема като най-честата ЕЕД, последвана само от елиминиране на мляко. Елиминирането само на мляко е със сходен успех и се предпочита от някои пациенти. В този смисъл в някои случаи се предпочита step-up подход, при който се намалява честотата на ендоскопиите, по-рентабилен е и се понася по-лесно от пациентите (5,6). Друг подход е последователното увеличаване броя на елиминирани храни (1). Налице са данни за поддържане на ремисия с елиминираща диета едновременно с прекратяване на инхибитори на протонната помпа (ИПП) при пациенти, които първоначално са отговорили на ИПП (6).

Насочена към тестване елиминационна диета

(TDED – test-directed elimination diet)

Нарича се още насочена елиминационна диета или базирана на тестване елиминационна диета. TDED се ръково-

ди от комбинираните резултати от кожно-алергичните тестове (с убождане – prick-тест и пластир). Кожен prick-тест, който изследва незабавната свръхчувствителност към хранителни алергени, и тестване с пластир, който изяснява забавен тип клетъчно-медираните реакции към храни, се провеждат за изследване на хранителни алергии. След това се елиминират храните с позитивен резултат (плюс кравето мляко поради неговата лоша отрицателна прогностична стойност) (1,4).

Важна уговорка, когато се обмисля използване на TDED, е, че кожният prick-тест е стандартизиран и валидиран, докато тестът с пластир не е. Позитивни нива на специфичен за храни IgE и кожно-алергичните тестове не са достатъчни сами за диагностициране на хранителните тригери на ЕоЕ. Мета-анализ показва ниска възпроизводимост на този диетичен подход. Нито един тест за алергия не може точно да предвиди хранителните тригери, идентифицирани чрез хранителна провокация с хистологична преоценка при лицата, отговорилите на диета с елиминиране на шест храни (9).

Единственият сигурен начин да се знае дали дадена храна е тригер за ЕоЕ е резолюцията на симптомите и хистологията с нейното елиминиране, последвана от рецидив след реинтродукция на същата храна (1, 4). TDED и SFED имат полза в сравнение с ЕД за елиминиране само на специфични храни, позволяващи на всички останали да присъстват в диетата. Пациентите се нуждаят от обучение за успешно избягване на елиминирани храни. Ако пациентът не предпочита или отказва алтернативни храни или те не осигуряват хранителните нужди, AAF може да е от полза като добавка към храната (4).

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА

Независимо от избраната елиминационна диета, диетотерапията изисква задълбочено управление, тъй като пациентите с ЕоЕ може да са изложени на нутритивен риск както преди започването на диетата, така и след последователното премах-

ване на много храни (4). Основните симптоми, като дисфагия към твърди храни, гръдна болка, пареща коремна болка, допринасят за ранно засищане и намален хранителен прием. Съвременният консенсус за ЕоЕ силно препоръчва консултацията с квалифициран диетолог.

Диетична елиминационна терапия – изпълнение

- ♦ **Стъпка 1.** Оценка на хранителния статус (антропометрия, история на диетата, лабораторни изследвания, скрининг за допълнителни бариери за диетичното предписание).
- ♦ **Стъпка 2.** Елиминиране на хранителните антигени.
- ♦ **Стъпка 3.** Индивидуализиране, за да се отговори на хранителните нужди на елиминиращата диета.
- ♦ **Стъпка 4.** Практически съвети за заместване на елиминирани храни.

Ако диетичната елиминация се окаже успешна, препоръчително е последователно повторно въвеждане на храна, като елиминирани храни се добавят една по една и се следи за поява на симптоми. Целта на последователната реинтродукция е да се определи кои са действителните тригериращи храни. Ако симптомите и хистологията не се подобрят след начална диетична елиминация, може да се започне фармакологична терапия или може да се предприеме по-строга елиминация или елементарна диета (1). При неадекватен отговор към елиминационната диета трябва да се оцени придържането на пациента към режима (4).

Храната е неразделна характеристика на социално положение за деца и възрастни. Елиминационните диети могат да повлияят редица активности на пациентите. Квалифициран диетолог с опит в тези предизвикателства може да предостави на пациентите насоки за предотвратяване на социалната изолация (4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диетичната терапия е доказано, че предизвиква ремисия при повечето паци-

енти с ЕоЕ (4). Предлага потенциал за дългосрочно лечение на ЕоЕ. Елиминационните диети обаче не са без риск и могат да повлияят на хранителния статус, удоволствието от храненето и като цяло качеството на живот. С адекватни насоки и мониториране тези неблагоприятни въздействия могат да бъдат сведени до минимум, така че повече пациенти да се възползват от тази възможност за управление на болестта без лекарства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aceves SS. Dietary management of eosinophilic esophagitis. UpToDate. Aug 2020.
2. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. Dig Dis Sci. 1993;38(1):109-16. doi: 10.1007/BF01296781.
3. Futura GT, Katzka DA. Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med. 2015; 373(17):1640-8. doi:10.1056/NEJMra1502863.
4. Groetch M, Venter C, Skypala I, Vlieg-Boersta B, Grimshaw K, Durban R, et al. Dietary Therapy and Nutrition Management of Eosinophilic Esophagitis: A Work Group Report of the American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5:312-24.
5. Hirano I, Futura GT. Approaches and challenges to management of pediatric and adult patients with eosinophilic esophagitis. Gastroenterology. 2020;158:840-51. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.052.
6. Iglesia EGA, Reed CC, Nikolai E, Dellon ES. Dietary elimination therapy is effective in most adults with eosinophilic esophagitis responsive to proton pump inhibitors. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;18(7):1638-40. e2. doi: 10.1016/j.cgh.2019.08.010.
7. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, et al. An Update on eosinophilic esophagitis: etiological factors, coexisting diseases, and complications. Digestion. 2020 Jun 22;1-15. doi: 10.1159/000508191.
8. Kumar S, Choi SS, Gupta SK. Eosinophilic esophagitis: current status and future

- directions. *Pediatr Res.* 2020;88(3):345-7. doi: 10.1038/s41390-020-0770-4.
9. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-58. doi:10.1177/2050640616689525.
10. Miehle S, Attwood S. Eosinophilic Esophagitis (EoE). Dr. Falk Pharma GmbH, Germany, 2018.
11. Schuyler AJ, Wilson JM, Tripathi A, Commins SP, Ogbogu PU, Kruzsewski PG, et al. Specific IgG4 antibodies to cow's milk proteins in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 142(1): 139-148.e12. doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.049.

Адрес за кореспонденция:

Диана Ганчева-Томова
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. Марин Дринов 55
9002 Варна
e-mail: Diana.Gancheva@mu-varna.bg