

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КОЛИТ

© Мария Сергеевна Каюрова, Татьяна Сергеевна Автомонова

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Контактная информация: Татьяна Сергеевна Автомонова — ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии. E-mail: avtomonova.tania@yandex.ru

Резюме. Согласно современным представлениям, эозинофильный колит является заболеванием, этиология и патогенез которого до конца неизвестны. Эозинофильный колит представляет собой вид аллергической реакции I типа на пищевой аллерген. Существует мнение о двух механизмах развития данной патологии — IgE-зависимый и IgE-независимый. При эозинофильном колите происходит поражение слоев кишечной стенки, на основании чего N. Klein в 1970 представил классификацию эозинофильной инфильтрации стенки кишки. Эозинофильный колит может поражать как весь желудочно-кишечный тракт (гастроэнтероколит), так и частично (энтероколит) и быть изолированным (колит, проктоколит). Манифестация эозинофильного колита может произойти в любом возрасте, однако чаще заболевают дети, особенно с отягощенным аллергическим анамнезом. Судя по всему, мужчины и женщины болеют одинаково, т. к. данные разных авторов прямо противоречат друг другу. На появление данной патологии у ребенка (да и у взрослого) могут влиять как эндогенные (отягощенная наследственность, аллергические и другие заболевания ЖКТ в анамнезе), так и экзогенные факторы (смена рациона и режима питания, вредные привычки, аллергены — как провокаторы и т. д.). Диагноз эозинофильного колита является диагнозом исключения, поэтому иногда постановка диагноза требует месяцы и годы, пока исключаются другие, наиболее частые заболевания ЖКТ, такие как паразитарная инвазия, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, медикаментозный колит и др. Лечение прежде всего требует элиминационной диеты, и в целом коррекции образа жизни. Конечно, могут использоваться симптоматические ЛС, для устранения нежелательных симптомов. Также имеет смысл использование кортикостероидов в тяжелых случаях, не стоит забывать о набирающей обороты биологической терапии — использование моноклональных антител. Вероятно, за этой терапией будущее. Однако дороговизна препаратов данной категории на современном этапе не всегда даёт возможность их использовать.

Ключевые слова: эозинофильный колит (ЭК), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), иммуноглобулин E (IgE).

EOSINOPHILIC COLITIS

© Maria S. Kayurova, Tatyana S. Avtomonova

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6–8

Contact information: Tatyana S. Avtomonova — assistant of the department of childhood diseases with a course of neonatology. E-mail: avtomonova.tania@yandex.ru

Summary. According to modern concepts, eosinophilic colitis is a disease whose etiology and pathogenesis are not fully known. Eosinophilic colitis is a type I allergic reaction to a food allergen. There is an opinion about two mechanisms of development of this pathology — IgE-dependent and IgE-independent. In eosinophilic colitis, the layers of the intestinal wall are affected, on the basis of which N. Klein in 1970 presented a classification of eosinophilic infiltration of the intestinal wall. Eosinophilic colitis can affect both the entire gastrointestinal tract (gastroenterocolitis) and partially (enterocolitis) and be isolated (colitis, proctocolitis). Manifestation of eosinophilic colitis can occur

at any age, but children are more likely to get sick, especially with a burdened allergic history. Apparently, men and women get sick the same way, because the data from different authors directly contradict each other. The appearance of this pathology in a child (and in an adult) can be influenced by both endogenous (burdened heredity, allergic and other gastrointestinal diseases in the history) and exogenous factors (changes in diet and diet, bad habits, allergens — as provocateurs, etc.). The diagnosis of eosinophilic colitis is a diagnosis of exclusion, so sometimes it takes months and years to make a diagnosis, while other, most common gastrointestinal diseases are excluded, such as parasitic invasion, Crohn's disease, nonspecific ulcerative colitis, drug-induced colitis, etc. Treatment first of all requires an elimination diet, and in General, lifestyle correction. Of course, symptomatic drugs can be used to eliminate unwanted symptoms. It also makes sense to use corticosteroids in severe cases, do not forget about the growing momentum of biological therapy- the use of monoclonal antibodies. This therapy is probably the future. However, the high cost of drugs in this category at the present stage does not always make it possible to use them.

Key words: eosinophilic colitis (EC), gastrointestinal tract (GI), immunoglobulin E (IgE).

Определение. Эозинофильный колит (ЭК) представляет собой вид аллергической реакции I типа [1, 3] на пищевой аллерген (чаще всего у маленьких детей это аллергия к белкам коровьего молока [2, 5, 7, 25] или поступление аллергена с молоком матери). Эозинофильный колит является редкой формой эозинофильных заболеваний желудочно-кишечного тракта, встречается как первичный и вторичный аллергический эозинофильный колит [35]. Выделяют первичный эозинофильный эзофагит, первичный эозинофильный гастрит, первичный эозинофильный энтероколит (ЭЭК)/колит [11, 17]. Преимущественно заболевание локализуется в желудке и тонкой кишке, реже — поражается весь пищеварительный тракт (гастроэнтероколит). Непосредственно сам изолированный эозинофильный колит (проктоколит), в отличие от эозинофильного гастроэнтероколита, обусловлен только клеточной реакцией на аллергию. Часть авторов склонны считать эозинофильный колит как вариант так называемого «гиперэозинофильного синдрома», однако большинство относят его именно к гастроинтестинальным проявлениям [41] пищевой аллергии [4, 6, 27].

Эпидемиология. Эозинофильный колит может встречаться в любом возрасте — как в детстве, так и у взрослых [28, 41]. Чаще манифестирует в детском возрасте. Зафиксированы случаи ЭК у новорожденных и детей младшего возраста. По различным данным — частота встречаемости у мужчин и женщин противоречива, вероятно, это говорит об отсутствии очевидного превалирования в том или ином случае.

Этиология и патогенез. Истинные причины первичного эозинофильного поражения ЖКТ на сегодня неизвестны [11, 14, 18]. Раньше считалось, что в его развитии активно участвует пищевой аллерген, однако, по некоторым данным, эта зависимость выражена не бо-

лее, чем у 20% больных. В этих случаях часто отмечается повышение концентрации иммуноглобулина E в плазме крови натощак [41]; прием пищи-аллергена вызывает такую клинику, как боли в животе, диарея и повышение концентрации IgE [40]. В целом уровень иммуноглобулинов при ЭК остается нормальным, не выявляется каких-либо отклонений. Таким образом, возможно развитие двух вариантов болезни: IgE-зависимый и IgE-независимый [28, 40]. Результаты исследований показали, что эозинофильный энтерит [40] может вызываться *Ancylostoma caninum* (паразит домашних животных). Аналогичные данные были получены и в отношении остричной инвазии. Чаще всего аллергический колит можно заметить у детей дошкольного и старшего школьного возраста. Это связывают с тем, что в эти периоды жизни происходит смена и/или нарушение рациона и режима питания. Наиболее опасно данное заболевание для новорожденных и детей до года. Это связано с их особенностями анатомо-физиологического развития, а также наличием противопоказаний к большинству лекарственных препаратов.

Аллергический колит у грудничка может развиваться по следующим причинам:

- Отягощенная наследственность (подразумевается наличие атопии или аутоиммунных заболеваний у родных) [34].
- Тяжелое течение беременности, гестозы.
- Неправильное питание матери во время вынашивания плода, воздействие вредных факторов (курение, алкоголь, особенности труда, стрессы).
- Родовая травма.
- Ошибки при кормлении ребёнка матерью.
- Ранний переход на искусственное вскармливание.
- Несвоевременное введение прикормов.

- Наличие персистирующей глистной инвазии (паразитоз) или кишечной инфекции.
- Нарушение кишечной микрофлоры.
- Развитие других аллергических состояний у ребенка.
- Прием различных лекарственных препаратов матерью или ребенком (нестероидные противовоспалительные препараты, рифампицин, клозапин, сульфасалазин) [13, 14].

Ожидать появления различных сочетанных заболеваний желудочно-кишечного тракта [41] также следует при наличии врожденных пороков развития, недоношенности или других патологических состояний, которые влияют на резистентность и реактивность организма. При верификации заболевания необходимо исключить вторичные эозинофилии (паразитарные инвазии, пищевую аллергию на белки (коровье молоко, яйца, соя)) [12], гиперэозинофильный синдром, системные заболевания (целиакия, воспалительные заболевания кишечника — ВЗК и др.). Реже причиной эозинофилии могут быть заболевания кожи, тяжелые инфекции, онкогематологическая патология [36]. Патогенез ЭК недостаточно изучен. Ведутся дискуссии о том, являются ли эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) опосредованными иммуноглобулином E (IgE) [40]. Также могут играть роль в их возникновении специфические хемоаттрактанты (интерлейкин-5 и эотаксин) [17, 18, 40]. Особое место принадлежит эотаксину — это селективный хемокин, регулирующий миграцию эозинофилов, он связывается с рецептором CCR3 на поверхности эозинофила, что приводит к последующей активации выработки цитокинов, в первую очередь интерлейкинов 3, 5 и 13 [22].

Историческая справка. Впервые данную патологию описал в 1937 г. R. Kaijer [9, 10], термин впервые появился в литературе в английском языке в 1959 году [9, 18, 21]. Впоследствии термин «эозинофильный колит» использовался для описания проявлений паразитарной инвазии толстой кишки и непереносимости молока у новорожденных (milk-intolerant neonates) [9].

Клиническая картина. Клинические проявления могут быть различными в зависимости от глубины поражения [40], возраста и наличия сопутствующих заболеваний. Еще в 1970 году N. Klein впервые описал три основных типа инфильтрации эозинофилами [23, 39] стенки ЖКТ:

- поражение слизистой оболочки приводит к развитию мальабсорбции, что может

стать причиной железодефицитной анемии, гипоальбуминемии, стеатореи;

- поражение подслизистой основы и мышечной оболочки приводит к нарушениям проходимости кишечника;
- поражение серозной оболочки проявляется асцитом.

Вовлеченность в процесс различных тканей [39] дает возможность понять, что многочисленные клинические формы болезни могут протекать либо с асцитом, либо с непроходимостью кишечника [40, 41]. Симптоматика у детей раннего возраста чаще всего стерта. Заболевание проявляется неинтенсивными или мало специфичными признаками, однако могут развиваться достаточно тяжелые состояния, угрожающие жизни. Поэтому родителям строго рекомендуется при первых признаках сбоев в здоровье ребенка обращаться в лечебное учреждение, чтобы не пропустить более опасные заболевания/состояния. Новорожденный ребенок не может пожаловаться родителям на что-то, поэтому стоит внимательно отслеживать любые малейшие изменения в его состоянии, начиная с поведения (капризность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, аппетита). Пищевая аллергия может проявиться нарушениями стула, который и так нестабилен в первые месяцы жизни малыша. Чем старше становится ребенок, тем существеннее проявляются признаки аллергического воспаления в кишечнике. Для данного заболевания типична эозинофилия [33, 38], в стенках кишечника образуется эозинофильный инфильтрат [39] без признаков васкулита. Заболевание имеет рецидивирующий характер и разнообразные симптомы: лихорадка (редко); вялость, слабость; отсутствие аппетита; диспептические проявления (срыгивание, отрыжка, тошнота, рвота, урчание в животе, вздутие); запор/диарея; изменения характера стула (чередование плотного кала с жидким, содержащим частицы непереваренной пищи); плохая прибавка в весе, снижение массы тела, ИМТ, истощение; тенезмы (мучительные позывы к дефекации, сопровождающиеся сильным натуживанием или болью) [40]; отечность губ, формирование пузырьков в пределах слизистой оболочки полости рта; кровь в стуле в небольших количествах (редко); пальпируемое образование в животе (иногда) [36]. Следует также обратить на связь появления симптомов поражения кишечника с приемом отдельных продуктов питания, например, коровьего молока, круп, фруктов и др. Также довольно часто одним из наиболее доступных диагностических мероприятий в ран-

нем детском возрасте является пробное исключение потенциальных аллергенов из рациона, что одновременно будет и лечебной процедурой, и диагностической.

Диагностика. Диагноз ставится на основе анамнестических данных, наличия симптомов поражения ЖКТ, физикального и лабораторно-инструментального обследования.

Лабораторные данные. Общий анализ крови (эозинофилия до 30–80%, может фиксироваться анемия) [38]. Биохимический анализ крови (повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), незначительное повышение билирубина). Гемокульт-тест (кал на скрытую кровь, может быть положительный) [36]. Копрограмма (отмечают наличие слизи, неизменённых пищевых волокон, нейтрального жира, кристаллов Шарко-Лейдена, яйца глист). Иммуноферментный анализ крови (ИФА) (повышение уровня IgE) [30, 33].

Инструментальное исследование. Ультразвуковое исследование (для обнаружения функциональных или органических нарушений ЖКТ). Колоноскопия (наличие эрозивно-язвенных изменений в нижних отделах ЖКТ, гистологически подтвержденная эозинофильная инфильтрация слизистой толстой кишки [39]). ФГДС (наличие эрозивно-язвенных изменений в верхних отделах ЖКТ) [36]. *Дополнительные мероприятия.* Рентгеноскопия с пассажем бария (изменения в рельефе слизистой оболочки кишечника). Компьютерная томография/магнитно-резонансная томография (по показаниям) [36]. Консультация врача аллерголога-иммунолога и других специалистов. Кожные тесты (проводятся лишь в исключительных случаях детям до 3 лет) [30]. ИФА на специфические IgE к различным пищевым продуктам [30]; на антиген р24 ВИЧ. Бактериологическое исследование кала на грибы рода *Candida*. ЭКГ.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЭК

1. *Элиминационные диагностические диеты.* Наиболее простым методом данного диагностикума является исключение из рациона наиболее «подозреваемых продуктов» [25] на срок 2–4 недели или более. Если клинический ответ будет более быстрым, то продолжительность диагностической элиминационной диеты может быть уменьшена до 3–5 дней. При отсутствии таковых продуктов из рациона исключаются теоретически наиболее вероятные пищевые аллергены.

2. *Кожный тест на коровье молоко или другие белки пищи* [30]. Данный метод используется для скрининга пациентов с подозрением на IgE-опосредованную [29, 33] аллергию. Положительный результат теста просто подразумевает наличие специфических антител IgE к пище, но, к сожалению, является плохим предиктором клинических симптомов. Отрицательный результат кожного теста имеет высокую точность прогноза (по оценкам — более 95%). У детей в возрасте до 2 лет, отрицательная прогностическая точность результата теста хуже, чем у детей старшего возраста, однако положительный результат теста, скорее всего, будет прогностически значимым.

3. *Пищевая провокация.* Идеальным методом для подтверждения пищевой аллергии на белки является двойная слепая, плацебо-контролируемая, оральная провокация с использованием наиболее вероятного антигена [30], однако такой подход редко используется в клинической практике. Не слепой метод провокации (когда врач и пациент знают о приеме в пищу потенциального аллергена) может быть использован только в том случае, если симптомы могут быть оценены врачом и пациентом объективно. Использование двойного слепого, плацебо-контролируемого теста возможно, если симптомы по мнению врача являются лишь субъективными.

На любой из тестов у пациента должно быть взято добровольное информированное согласие, т.к. возможны различные реакции со стороны других органов и систем. Эпизоды анафилаксии в анамнезе являются относительным противопоказанием к проведению провокации. Диагностическими критериями эозинофильного поражения ЖКТ служат персистирующая эозинофилия [37, 38] в периферической крови, при морфологическом исследовании — эозинофильная инфильтрация стенки [35] какого-либо отдела пищеварительной трубки, в кишечнике возможны крипт-абсцессы и лимфонодулярная гиперплазия [15].

Дифференциальная диагностика. На сегодняшний день диагноз эозинофильный колит является диагнозом исключения. Поскольку эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки [39] может быть проявлением целого ряда различных заболеваний и состояний [36]. Как примеры, это наличие эозинофильной инфильтрации в исследуемом биоптате слизистой толстой кишки при ВЗК, в частности при болезни Крона и НЯК. Паразитарная инвазия толстой кишки (острицы, власоглавы, аскариды) также может стать причиной

массивной эозинофильной инфильтрации слизистой [39]. В данной ситуации необходимы повторные анализы кала на яйца гельминтов и серологические исследования крови на наличие специфических антител. Дифференциальная диагностика ЭК проводится со следующими заболеваниями:

- кишечные гельминтозы (аскаридоз, энтеробиоз, стронгилоидоз, трихоцефалез);
- медикаментозные колиты (клозапин, карбамазепин, рифампицин, НПВС, циклоспорин) [13, 14];
- идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС, HES);
- хронические воспалительные заболевания кишечника;
- аллогенная трансплантация костного мозга.

Лечение. В детском возрасте основным методом лечения пищевой аллергии с ЖКТ-нарушениями является элиминационная диета [4, 6, 8]. Необходимо полностью элиминировать причинный аллерген [26, 28, 37] из рациона ребенка. Частой ошибкой является специальная или случайная частичная элиминация триггерного компонента [37]. Установление данного компонента сложная задача, но необходимая. При доказанной причинности выявленного аллергена, он устраняется из рациона пациента на срок, зависящий от очень многих факторов. Также ошибкой является смена естественного вскармливания на искусственное с использованием смесей с высокой степенью гидролиза при появлении признаков пищевой аллергии. В настоящее время данные за этот метод не убедительны. Элиминационная диета с исключением всех аллергенов показана матери [26]. Естественное вскармливание является оптимальным при пищевой аллергии у детей. Обязательно пациента нужно предупреждать о возможных перекрестных реакциях [31] (например, с молоком козы или овцы). Важно обеспечить полноценную диету матери и настроить ее на обязательное соблюдение диеты путем полного информирования и разъяснения необходимости данных лечебных мероприятий. Если ребенок находится на искусственном вскармливании, его необходимо перевести на смесь с высокой степенью гидролиза белка [26, 32] или (в случае неудачи) на аминокислотную смесь [32]. Неправильно переводить малыша на соевую смесь или гипоаллергенную молочную смесь. У взрослых пациентов диета не всегда эффективна [24]. Для них базисной медикаментозной терапией является применение глюкокортикостероидных [19, 36, 40, 41] препаратов: преднизолон в начальной дозе 20–

40 мг/сутки 7–10 дней, далее терапия направлена на постепенное снижение дозы до полной отмены препарата или до установления минимальной поддерживающей дозы (5–10 мг/сутки), антигистаминных препаратов [40] и месалазина [16], ингибиторов лейкотриенов, азатиоприна и биологических методов лечения [14]. Критерием эффективности терапии является уменьшение плотности эозинофильной инфильтрации при морфологическом исследовании биоптатов пораженного участка ЖКТ. Исследователями подчеркивается важность подсчета количества эозинофилов в поле зрения [20, 21]. Дополнительно и у детей, и у взрослых применяется симптоматическое лечение для облегчения состояния, а также проводится терапия сопутствующих состояний/заболеваний.

Прогноз. Течение заболевания обычно длительное, с чередованием периодов обострения и ремиссии [41]. На учащение обострений, укорочение периодов ремиссии влияет наличиеотягощённой наследственности (по любым нозологиям), сопутствующих заболеваний, дисбаланс иммунной системы — всё это в комплексе может вызвать непредсказуемость рецидивов и формировать хроническое течение [40] эозинофильного колита. У детей возможна ремиссия к концу периода детства, не исключена и спонтанная ремиссия в любом возрасте. Летальные исходы редки [41].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганковская Л.В., Ковальчук Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Намазова-Баранова Л.С., ред. Аллергия у детей: от теории — к практике. Монография. М.: Союз педиатров России. Науч. центр здоровья детей. 2010–2011.
3. Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я., Намазова-Баранова Л.С., ред. Основы общей иммунологии. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских ВУЗов. М.: ПедиатрЪ; 2014.
4. Баранов А.А. Протокол ведения детей с пищевой аллергией. М.: ПедиатрЪ; 2016.
5. Баранов А.А., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., ред. Протокол ведения детей с аллергией к белкам коровьего молока. М.: ПедиатрЪ; 2016.
6. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., ред. Пищевая аллергия. Руководство для врачей. Болезни детского возраста от А до Я. М.: ПедиатрЪ; 2013.
7. Баранов А.А., Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., ред. Диагностика и лечение аллергии к белкам коровьего молока у детей грудного

- го и раннего возраста. Практические рекомендации. М.: ПедиатрЪ; 2014.
8. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., ред. Клиническая диетология детского возраста. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: МИА; 2015.
 9. Гавриленко Л.А., Косинец Н.С., Млявый А.Н., Немцов Л.М., Хвощёв А.В., Юпатов Г.И. Эозинофильная патология толстого кишечника. Вестник ВГМУ. 2018; 17(4): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.7>.
 10. Бикбавова Г.Р., Игнатъев Ю.Т., Лабузина Н.С., Павлов А.В., Сазонова Е.И., Смирнова Л.М., Совалкин В.И., Третьякова Т.В. Эозинофильный энтероколит: клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2015; 87(2): 80–4. DOI: [10.17116/terarkh201587280-84](https://doi.org/10.17116/terarkh201587280-84).
 11. Alfadda A.A., Storr M.A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011; 4 (5): 301–9.
 12. Leonard S.A., Nowak-Wergzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy, Astma Immunol*. 2011; 107 (2): 95–101.
 13. Gaertner W.B., Kwaan M.R., MacDonald J.E. Eosinophilic colitis: University of Minnesota Experience and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011; 2011(2011): 6.
 14. Bates A.W.H. Diagnosing eosinophilic colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? *Scientifica*. 2012; 2012 (2012): 9. DOI: [10.6064/2012/682576](https://doi.org/10.6064/2012/682576).
 15. Genta R.M., Hurrell J.M., Histopathologic Diagnosis of eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal tract. *Advanc Anatol Patol*. 2011; 18 (5): 335–48.
 16. Konstantos K.H., Lambri E., Tsianos E.V., Zinovieva E. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colit*. 2011; 5 (3): 256–61.
 17. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
 18. Yan B.M., Saffer E.A. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721–32.
 19. Schwartz D.A., Pardi D.S., Buchner N.J. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1787.
 20. Behjati S., Zilbauer M., Heuschkel R. et al. Defining Eosinophilic colitis in Children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2009; 49 (2): 208–15.
 21. Okpara N., Aswad B., Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15 (24): 2975–9.
 22. Choi J.S., Choi S.J., Lee K.J., Kim A., Yoo J.K., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Ko J.S., Kang G.H. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015; 18(4): 253–60. DOI: [10.5223/pghn.2015.18.4.253](https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.253).
 23. Cachia M., Gauci J., Ellul P., Montefort S., Sapiiano K., Zammit S.C., Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? *Ann Gastroenterol*. 2018; 31(4): 475–9. DOI: [10.20524/aog.2018.0263](https://doi.org/10.20524/aog.2018.0263)
 24. Campillo A., Kutz M., Laiglesia M., Leon-Brito H., Ostiz M., Zelaya M.V. Primary eosinophilic Colitis in a patient with celiac disease. Primary eosinophilic colitis in a celiac patient. *Clinical notes*. 2018; 41 (2): 255–8. DOI: [10.23938/ASSN.0304](https://doi.org/10.23938/ASSN.0304).
 25. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Guzman M.A., Li H., Heine R.G., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rancé F., Sampson H., Stein A., Terracciano L., Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J*. 2010; 3(4):57–161.
 26. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M.L., Papadopoulou A., Ruemmele F.M., Staiano A., Schäppi M.G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55(2): 221–9.
 27. Akdis C.A., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., de Jong N.W., de Silva D., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Hoffmann-Sommergruber K., Host A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Muraro A., Niggemann B., Nilsson C., Nwaru B.I., Panesar S., Papadopoulou N.G., Poulsen L.K., Roberts G., Santos A.F., Schoepfer A., Sheikh A., Skypala I., Soares-Weiser K., Van Ree R., Venter C., Vlieg-Boerstra B., Werfel T., Worm M.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014; 69(8):1008–25.
 28. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H., Bahna S.L., Beck L.A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C.A. Jr., Eichenfield L., Furuta G.T., Hanifin J.M., Jones C., Kraft M., Levy B.D., Lieberman P., Luccioli S., McCall K.M., Schneider L.C., Simon R.A., Simons F.E., Teach S.J., Yawn B.P., Schwaninger J.M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res*. 2011; 31(1): 61–75.
 29. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulou N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013; 24(2): 195–209.

30. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014; 69: 76–86.
31. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., BaenaCagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser.L, Sampson H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T.; WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala.E, Valenta R. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J*. 2013; 6 (1):17.
32. Allen K.J., Prescott S. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology*. 2011; 22 (1): 156–160.
33. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bossard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Elgenmann P.A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(23):1–250.
34. Venter C., Patil V., Grundy J., Glasbey G., Twiselton R., Arshad S.H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27: 452–8.
35. Chlebowczyk V., Grzybowska-Chlebowczyk U., Horowska-Ziaja S., Kajor M., Wiecek S., Wos H. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017; 34(1):52–9. DOI: 10.5114/ada.2017.65622.
36. Dadana S., Gaduputi V., Samarghandi A., Sunkara T. Eosinophilic Colitis Masquerading as Malignancy of Colon. *Gastroenterology Res*. 2017; 10(5): 325–7. DOI:10.14740/gr878w.
37. Cai X., Guo H., Yang H., Yang G., Li J., Mei X., Zhang L., Zhuo Y. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2019; 28(3):550–7. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
38. Kuang F.L. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am*. 2020; 104(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.005.
39. Aoki V., Maruta C.W., Miyamoto D., Morais K.L. Diagnostic approach of eosinophilic spongiosis. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(6): 724–8. DOI: 10.1016/j.abd.2019.02.002.
40. Pineton de Chambrun G., Desreumaux P., Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis*. 2015; 33(2):183–9.
41. Ingle S.B., Hinge Ingle C.R. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J. Gastroenterol*. 2013; 19(31): 5061–6.

REFERENCES

1. Gankovskaya L.V., Koval'chuk L.V., Meshkova R.YA. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya s osnovami obshhej immunologii: uchebnik*. [Clinical immunology and Allergology with the basics of General immunology: textbook]. M.: GEHOTAR-Media; 2014. (in Russian).
2. Namazova-Baranova L.S., red. *Allergiya u detej: ot teorii — k praktike*. [Allergy in children: from theory to practice]. Monografiya. M.: Soyuz pediatrov Rossii. Nauch. tsentr zdorov'ya detey. 2010–2011. (in Russian).
3. Gankovskaya L.V., Meshkova R.YA., Namazova-Baranova L.S., red. *Osnovy obshhej immunologii. Uchebno — metodicheskoe posobie dlya studentov meditsinskikh VUZov*. [Fundamentals of General immunology. Educational and methodological guide for medical students. M.: Pediatr»; 2014. (in Russian).
4. Baranov A.A. *Protokol vedeniya detey s pishchevoy allergiyey*. [Protocol for the management of children with food allergies]. M.: Pediatr»; 2016.
5. Baranov A.A., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., red. *Protokol vedeniya detey s allergiyey k belkam korov'yego moloka*. [Protocol for the management of children allergic to cow's milk proteins]. M.: Pediatr»; 2016.
6. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., red. *Pishchevaya allergiya*. [Food allergy]. *Rukovodstvo dlya vrachey. Bolezni detskogo vozrasta ot A do YA*. M.: Pediatr»; 2013.
7. Baranov A.A., Borovik T.E., Makarova S.G., Namazova-Baranova L.S., red. *Diagnostika i lecheniye allergii k belkam korov'yego moloka u detey grudnogo i rannego vozrasta*. [Diagnosis and treatment of allergies to cow's milk proteins in infants and young children]. *Prakticheskiye rekomendatsii*. M.: Pediatr»; 2014.
8. Borovik T.E., Ladodo K.S., red. *Klinicheskaya diyetologiya detskogo vozrasta*. [Clinical dietetics of childhood]. *Rukovodstvo dlya vrachey. 2-ye izd*. M.: MIA; 2015.
9. Gavrilenko L.A., Kosinets N.S., Mlyavyy A.N., Nemtsov L.M., Khvoshchov A.V., Yupatov G.I. *Eozinofil'naya patologiya tolstogo kishechnika*. [Eosinophilic pathology of the large intestine]. *Vestnik VGMU*.

- 2018; 17(4): 7–21. DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.7>.
10. Bikhavova G.R., Ignat'yev YU.T., Labuzina N.S., Pavlov A.V., Sazonova Ye.I., Smirnova L.M., Sovalkin V.I., Tret'yakova T.V. Eozinofil'nyy enterokolit: klinicheskoye nablyudeniye. Terapevticheskiy arkhiv 2. 2015; 87(2): 80–4. DOI: 10.17116/terarkh201587280–84.
 11. Alfadda A.A., Storr M.A. Eosinophilic colitis: epidemiology, clinical features, and current management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4 (5): 301–9.
 12. Leonard S.A., Nowak-Wergzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy, Astma Immunol.* 2011; 107 (2): 95–101.
 13. Gaertner W.B., Kwaan M.R., MacDonald J.E. Eosinophilic colitis: University of Minesota Experience and Literature Review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011; 2011(2011): 6.
 14. Bates A.W.H. Diagnosing eosinophilic colitis: Histopathological Pattern or Nosological Entity? *Scientifica.* 2012; 2012 (2012): 9. DOI: 10.6064/2012/682576.
 15. Genta R.M., Hurrell J.M., Histopatologic Diagnosis of eosinophilic Conditions in the Gastrointestinal tract. *Advanc Anatol Patol.* 2011; 18 (5): 335–48.
 16. Konstantos K.H., Lambri E., Tsianos E.V., Zinovieva E. Eosinophilic-Crohn overlap colitis and review of the literature. *J Crohns Colit.* 2011; 5 (3): 256–61.
 17. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11–28.
 18. Yan B.M., Saffer E.A. Primary eosinophilic disorders of the gastrointestinal tract. *Gut* 2009; 58: 721–32.
 19. Schwartz D.A., Pardi D.S., Buchner N.J. Use of montelukast as steroid-sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1787.
 20. Behjati S., Zilbauer M., Heuschkel R. et al. Defining Eosinophilic colitis in Children: insights from a retrospective case series. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2009; 49 (2): 208–15.
 21. Okpara N., Aswad B., Baffy G. Eosinophilic colitis. *World J Gastroenterol.* 2009; 15 (24): 2975–9.
 22. Choi J.S., Choi S.J., Lee K.J., Kim A., Yoo J.K., Yang H.R., Moon J.S., Chang J.Y., Ko J.S., Kang G.H. Clinical manifestations and treatment outcomes of eosinophilic gastroenteritis in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2015; 18(4): 253–60. DOI: [10.5223/pghn.2015.18.4.253](https://doi.org/10.5223/pghn.2015.18.4.253).
 23. Cachia M., Gauci J., Ellul P., Montefort S., Sapiano K., Zammit S.C., Eosinophilic gastrointestinal disorder: is it what it seems to be? *Ann Gastroenterol.* 2018; 31(4): 475–9. DOI: 10.20524/aog.2018.0263
 24. Campillo A., Kutz M., Laiglesia M., Leon-Brito H., Ostiz M., Zelaya M.V. Primary eosinophilic Colitis in a patient with celiac disease. Primary eosinophilic colitis in a celiac patient. *Clinical notes.* 2018; 41 (2): 255–8. DOI: [10.23938/ASSN.0304](https://doi.org/10.23938/ASSN.0304).
 25. Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H., Bahna S.L., von Berg A., Beyer K., Bozzola M., Bradsher J., Compalati E., Ebisawa M., Guzman M.A., Li H., Heine R.G., Keith P., Lack G., Landi M., Martelli A., Rancé F., Sampson H., Stein A., Terracciano L., Vieths S. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010; 3(4):57–161.
 26. Koletzko S., Niggemann B., Arato A., Dias J.A., Heuschkel R., Husby S., Mearin M.L., Papadopoulou A., Ruemmele F.M., Staiano A., Schäppi M.G., Vandenplas Y. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55(2): 221–9.
 27. Akdis C.A., Ballmer-Weber B.K., Beyer K., Bindslev-Jensen C., Cardona V., Dubois A., de Jong N.W., de Silva D., duToit G., Eigenmann P., Fernandez Rivas M., Halken S., Hickstein L., Hoffmann-Sommergruber K., Host A., Knol E., Lack G., Marchisotto M.J., Muraro A., Niggemann B., Nilsson C., Nwaru B.I., Panesar S., Papadopoulos N.G., Poulsen L.K., Roberts G., Santos A.F., Schoepfer A., Sheikh A., Skypala I., Soares-Weiser K., Van Ree R., Venter C., Vlieg-Boerstra B., Werfel T., Worm M.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* 2014; 69(8):1008–25.
 28. Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W., Jones S.M., Sampson H.A., Wood R.A., Plaut M., Cooper S.F., Fenton M.J., Arshad S.H., Bahna S.L., Beck L.A., Byrd-Bredbenner C., Camargo C.A. Jr., Eichenfield L., Furuta G.T., Hanifin J.M., Jones C., Kraft M., Levy B.D., Lieberman P., Luccioli S., McCall K.M., Schneider L.C., Simon R.A., Simons F.E., Teach S.J., Yawn B.P., Schwaninger J.M. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel. *Nutr Res.* 2011; 31(1): 61–75.
 29. Eigenmann P.A., Atanaskovic-Markovic M., O'B Hourihane J., Lack G., Lau S., Matricardi P.M., Wahn U., Muraro A., Namazova Baranova L., Nieto A., Papadopoulos N.G., Réthy L.A., Roberts G., Rudzeviciene O., Wickman M., Høst A. Testing children for allergies: why, how, who and when: an updated statement of the European academy of allergy and clinical immunology (EAACI) section on pediatrics and the EAACI Clements von Pirquet Foundation. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24(2): 195–209.
 30. Soares-Weiser K., Takwoingi Y., Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2014; 69: 76–86.
 31. Canonica G.W., Ansotegui I.J., Pawankar R., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., BaenaCagnani C.E., Melioli G., Nunes C., Passalacqua G., Rosenwasser L., Sampson

- H., Sastre J., Bousquet J., Zuberbier T.; WAO-ARIA-GA-2LEN Task Force: Allen K., Asero R., Bohle B., Cox L., Blay F., Ebisawa M., Maximiliano-Gomez R., Gonzalez-Diaz S., Haahtela T., Holgate S., Jakob T., Larche M., Matricardi P.M., Oppenheimer J., Poulsen L.K., Renz H.E., Rosario N., Rothenberg M., Sanchez-Borges M., Scala E., Valenta R. A WAO — ARIA — GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6 (1):17.
32. Allen K.J., Prescott S. Food allergy: riding the second wave of allergy epidemic. *Pediatr. Allergy & Immunology.* 2011; 22 (1): 156–160.
 33. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., Valenta R., Hilger C., Hofmaier S., Aalberse R.C., Agache I., Asero R., Ballmer-Weber B., Barber D., Beyer K., Biedermann T., Bilò M.B., Blank S., Bohle B., Bosshard P.P., Breiteneder H., Brough H.A., Caraballo L., Caubet J.C., Cramer R., Davies J.M., Douladiris N., Ebisawa M., Eigenmann P.A., Fernandez-Rivas M., Ferreira F., Gadermaier G., Glatz M., Hamilton R.G., Hawranek T., Hellings P., Hoffmann-Sommergruber K., Jakob T., Jappe U., Jutel M., Kamath S.D., Knol E.F., Korosec P., Kuehn A., Lack G., Lopata A.L., Mäkelä M., Morisset M., Niederberger V., Nowak-Węgrzyn A.H., Papadopoulos N.G., Pastorello E.A., Pauli G., Platts-Mills T., Posa D., Poulsen L.K., Raulf M., Sastre J., Scala E., Schmid J.M., Schmid-Grendelmeier P., van Hage M., van Ree R., Vieths S., Weber R., Wickman M., Muraro A., Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(23):1–250.
 34. Venter C., Patil V., Grundy J., Glasbey G., Twiselton R., Arshad S.H., Dean T. Prevalence and cumulative incidence of food hyper-sensitivity in the first 10 years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27: 452–8.
 35. Chlebowczyk V., Grzybowska-Chlebowczyk U., Horowska-Ziaja S., Kajor M., Wiecek S., Wos H. Eosinophilic colitis in children. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017; 34(1):52–9. DOI: 10.5114/ada.2017.65622.
 36. Dadana S., Gaduputi V., Samarghandi A., Sunkara T. Eosinophilic Colitis Masquerading as Malignancy of Colon. *Gastroenterology Res.* 2017; 10(5): 325–7. DOI:10.14740/gr878w.
 37. Cai X., Guo H., Yang H., Yang G., Li J., Mei X., Zhang L., Zhuo Y. Association of blood eosinophilia and vitamin D insufficiency in young infants with cow milk allergy. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019; 28(3):550–7. DOI: 10.6133/apjcn.201909_28(3).0014.
 38. Kuang F.L. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin North Am.* 2020; 104(1): 1–14. DOI: 10.1016/j.mcna.2019.08.005.
 39. Aoki V., Maruta C.W., Miyamoto D., Morais K.L. Diagnostic approach of eosinophilic spongiosis. *An Bras Dermatol.* 2019; 94(6): 724–8. DOI: 10.1016/j.abd.2019.02.002.
 40. Pineton de Chambrun G., Desreumaux P., Cortot A. Eosinophilic enteritis. *Dig Dis.* 2015; 33(2):183–9.
 41. Ingle S.B., Hinge Ingle C.R. Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19(31): 5061–6.