

УДК 616.329-002-008.853.5

Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения

В.Т. Ивашкин¹, Е.К. Баранская¹, В.О. Кайбышева¹,
Е.В. Иванова², Е.Д. Федоров²

(¹Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Росздрава, ²НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова)

Eosinophilic esophagitis: literature review and original case presentation

V.T. Ivashkin, Ye.K. Baranskaya, V.O. Kaybysheva, Ye.V. Ivanova, Ye.D. Fedorov

Цель публикации. На примере собственного наблюдения продемонстрировать особенности клинической картины, сложности диагностики и лечения эозинофильного эзофагита.

Особенности клинического наблюдения. У молодого пациента диагноз эозинофильного эзофагита был установлен спустя 20 лет после манифестации заболевания на стадии развившихся осложнений (стриктура пищевода). Консервативное лечение топическими кортикостероидами не привело к разрешению дисфагии и морфологических изменений стенки пищевода, в связи с чем больному было рекомендовано проведение курса системных кортикостероидов с дальнейшим решением вопроса о дилатации пищевода. Недостаточная информированность врачей-интернистов и эндоскопистов о данной патологии часто приводит к установлению

The aim of publication. To show features of clinical pattern, difficulties of diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis at the example of clinical case.

Features of clinical case. In young patient the diagnosis of eosinophilic esophagitis at stage of complications (esophageal stricture) has been made 20 years after manifestation of disease. Conservative treatment by topical corticosteroids did not result in resolution of dysphagia and morphological changes of esophageal wall that required a course of systemic corticosteroids with further dilatation of the esophagus recommended to the patient. Poor knowledge of this disease by internists and endoscopists often results in establishment of incorrect diagnoses, late diagnostics, development of complications requiring surgical interventions, decrease of quality of life of patients.

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация:

v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Кайбышева Валерия Олеговна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр.1

Иванова Екатерина Викторовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: katendo@yandex.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РГМУ им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: efedo@mail.ru; 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

неверных диагнозов, поздней диагностике, развитии осложнений, требующих хирургических вмешательств, снижению качества жизни больных.

Заключение. Эозинофильный эзофагит – это хроническое иммуно-антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода с еще недостаточно изученным этиопатогенезом. Диагностика основана на характерной клинической картине дисфагии в обязательной совокупности с выявлением эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода при гистологическом исследовании. Возможности лечения эозинофильного эзофагита в настоящее время невелики и включают соблюдение строгой элиминационной диеты и применение стероидных гормонов.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эзофагеальная эозинофилия.

Conclusion. Eosinophilic esophagitis is chronic immune antigen-mediated inflammatory disease of the esophagus with still obscure etiopathogenesis. Diagnostics is based on characteristic clinical pattern of dysphagia that is always combined to eosinophilic infiltration of esophageal mucosa at histological study. Treatment options of eosinophilic esophagitis are limited now and include strict eliminative diet and application of steroid hormones.

Key words: eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое иммуно-антигеносредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [22].

Эпидемиология

В последние десятилетия наблюдается значительный рост распространенности ЭоЭ, что связывают как с увеличением заболеваемости, так и с улучшением методов диагностики и информированности врачей о данной патологии.

ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (в среднем 36–42 года). В среднем распространенность ЭоЭ составляет 45 на 100 000 взрослого населения и 104 на 100 000 детского населения. Болеют им преимущественно лица мужского пола (75–82%) [16, 37].

Этиология и патогенез

В формировании ЭоЭ имеет место патогенетическое влияние трех групп факторов: воздействие воздушных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2).

О роли в патогенезе заболевания аллергенов внешней среды свидетельствует, в первую очередь, частая ассоциация ЭоЭ с другими atopическими заболеваниями [16]. Так, от 14–70% больных ЭоЭ страдают бронхиальной астмой, 81% – пищевой аллергией, 40–75% – аллергическим ринитом, 4–60% – экземой, у 6% в анамнезе отмечаются эпизоды анафилаксии [22]. В целом от 28–86% взрослых и 42–93% детей, страдающих ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения и около 50–60% – в анамнезе [22]. Роль пищевых аллергенов в развитии забо-

левания подтверждается высокой эффективностью элиминационных диет у детей с ЭоЭ. Кроме того, несколькими исследованиями показано сезонное течение заболевания с обострением симптомов и изменением количества эозинофилов в слизистой пищевода в осенний период, что свидетельствует о роли воздушных аллергенов в патогенезе болезни [22, 24].

На сегодняшний день учеными высказываются предположения, что ЭоЭ – одно из проявлений общей atopической реакции организма (наряду с atopическим дерматитом, астмой, пищевой аллергией и другими заболеваниями) [22].

Таким образом, пищевые и воздушные антигены являются неким пусковым фактором ЭоЭ, тогда как в основе его патогенеза, вероятнее всего, лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Доказательством этому служит семейный характер патологии: среди больных детей около 8% имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ. Преобладание мужчин среди заболевших также подтверждает генетическую предрасположенность к этому заболеванию [25].

Выявлено несколько возможных генетических аномалий, приводящих к развитию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода. Доказана ассоциация эозинофильного эзофагита с мутацией в гене TSLP (*тимического стромального лимфопоэтина*), расположенного в хромосоме 5q22. Кроме того, отмечается связь развития ЭоЭ с мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11, чем скорее всего обусловлено преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ [33]. Известно, что TSLP является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ), легких, кожи. TSLP активирует некоторые иммунореспонсивные клетки, в частности дендритные и

мастоциты, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Ранее была показана гиперэкспрессия TSLP при бронхиальной астме, atopическом дерматите, экземе [6]. В свою очередь, в недавних работах М. Rothenberg и соавт. продемонстрирована тесная ассоциация гиперэкспрессии TSLP в слизистой оболочке пищевода с развитием ЭоЭ [29, 33].

Кроме того, обнаружено, что вариант делеции (2282del4) в гене филлагрина, который первоначально был идентифицирован как основной генетический предиктор atopического дерматита, гораздо чаще встречается у больных с ЭоЭ по сравнению с группой контроля [6].

Наконец, известно, что замена тимина на гуанин в положении 2496 в гене, кодирующем эотаксин-3 — аллель G SNP (T/G +2496), 3' UTR гена эотаксина-3, приводит к гиперэкспрессии цитокина эотаксина-3 и выявляется заметно чаще у пациентов с эозинофильным эзофагитом нежели в группе контроля. Экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ в 50 раз превышает таковую у здоровых добровольцев и коррелирует со степенью активности воспалительной инфильтрации пищевода [7]. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге и выход их в периферическое кровеносное русло, удлиняя их время жизни эозинофилов и вызывающим их хемоаттракцию в слизистую пищевода.

Говоря о патогенезе заболевания, необходимо отметить, что термин «эозинофильный эзофагит» отражает лишь верхушку айсберга всех механизмов, задействованных в развитии патологических нарушений. Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и др. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление в слизистой пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоидного ряда — эозинофилов. В норме в многослойном плоском эпителии пищевода имеются мастоциты (тучные клетки, аналоги базофилов в крови), лимфоциты и дендритные клетки. Присутствие эозинофилов не характерно для пищевода. В желудочно-кишечном тракте они находятся в собственной пластинке слизистой оболочки лишь в отделах, покрытых цилиндрическим эпителием.

Эозинофилы обычно содержат двухдольчатое ядро и множество цитоплазматических гранул, содержащих гистаминазу, фосфолипазу, арилсульфатазу, пероксидазу. Реакция дегрануляции — это один из механизмов использования эозинофилами токсичного содержимого своих гранул.

С учетом накопленных к настоящему времени данных этиопатогенез ЭоЭ представляется

следующим образом [5]. При воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты в условиях возможной гиперэкспрессии TSLP детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2-го типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция последнего эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсibilизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Помимо этого, интерлейкины Т-лимфоцитов 2-го типа, особенно ИЛ-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге, выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода. В связи с этим антицитокиновая терапия рассматривается сегодня как возможное средство патогенетического лечения ЭоЭ.

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты проявляют выраженное цитотоксическое действие на клетки эпителия пищевода; эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, -3, -4, -5, -13, GM-CSF, TGF- β , TNF- α , RANTES, MIP-1 α [18, 35]. Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фиброзо- и ангиогенез [23, 34]. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTT₄, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращения гладкомышечных клеток [21].

Возможным кофактором в патогенезе ЭоЭ является *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь* (ГЭРБ), способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептический рефлюктоматом слизистую пищевода. Роль кислоты в патогенезе заболевания подтверждают работы ряда ученых, показавших, что кислый рефлюкс усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при

ГЭРБ может способствовать взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами [19].

Клиническая картина

«Классический» больной эозинофильным эзофагитом — ребенок (чаще мальчик), страдающий atopическими заболеваниями, с симптомами нарушения глотания, рвотой, отвечающий на диетотерапию облегчением симптоматики, или молодой мужчина с периодическими эпизодами вклинения пищи в пищевод, интермиттирующей дисфагией.

Наиболее частым и характерным симптомом ЭоЭ является дисфагия, особенно при приеме твердой пищи, потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка («медленно едящие и много пьющие»), в связи с чем более 35% пациентов вынуждены значительно удлинять время приема пищи. При эзофагоскопии среди всех пациентов с жалобами на дисфагию ЭоЭ выявляется более чем в 15% случаев.

Дети с ЭоЭ предъявляют большое количество неспецифических жалоб со стороны верхних отделов ЖКТ: частый отказ от еды, рвота, регургитация, боль в животе, диарея. Взрослые чаще всего предъявляют типичные жалобы, связанные с дисфагией либо вклинением пищи в пищевод [3]. Эпизоды острой обтурационной дисфагии, случившиеся при манифестации заболевания и особенно повторяющиеся многократно, должны насторожить врача в отношении возможного диагноза ЭоЭ. Боль в груди при ЭоЭ является вторым по распространенности симптомом у взрослых после дисфагии. Возникновение боли связывают с повышенной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к кислоте и, возможно, со спазмом гладкой мускулатуры стенки пищевода [20].

Физикальное обследование не позволяет обнаружить каких-либо характерных для ЭоЭ особенностей в объективном статусе больного, однако имеет большое значение для выявления сопутствующих аллергических заболеваний, оценки физического развития детей. Несмотря на выраженное поражение слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ, в слизистой полости рта и глотки изменений не обнаруживается [22].

Осложнения заболевания

К осложнениям ЭоЭ относят эпизоды вклинения пищи в пищевод, стриктуры пищевода, «узкий пищевод», перфорации пищевода.

Под вклинением пищи понимают эпизоды, возникающие непосредственно во время приема пищи, когда содержимое пищевого комка, несмотря на дополнительные усилия, предпринимаемые больным, остается в пищеводе. По данным разных авторов, данное осложнение встречается у 30–55%

взрослых пациентов, страдающих ЭоЭ, требует неотложного врачебного вмешательства с проведением эндоскопического удаления застрявшего содержимого [8, 11, 15, 27, 38].

Стриктуры пищевода — кольцевидные сужения его просвета на протяжении более чем 1 см. Продольная длина является критерием, позволяющим отличить стриктуры от колец пищевода, которые имеют протяженность не более нескольких миллиметров. Стриктуры развиваются у 11–31% взрослых больных [15, 27].

«Узкий пищевод» отличается от стриктур его стенки значительной протяженностью сужения просвета, затрагивающего большую часть пищевода. Данное осложнение встречается примерно у 10% больных ЭоЭ.

Перфорация стенки пищевода характеризуется попаданием содержимого в грудную полость. При этом требуется неотложное хирургическое вмешательство, чаще всего торакотомия с дренированием грудной полости, резекцией части пищевода.

Частичный надрыв стенки характеризуется появлением воздуха в средостении, при указанном осложнении возможно консервативное лечение.

Лабораторная диагностика

При ЭоЭ у 85% больных наблюдается повышение уровня эозинофилов в периферической крови, которые, как правило, составляют до 40–50% клеток лейкоцитарного ряда [2, 9, 11]. Эозинофилия не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови.

Несколькими исследованиями выявлено повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у 50–60% больных ЭоЭ [12, 30], причем более высоким он был у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями, что не позволяет рассматривать данный показатель в качестве индикатора воспаления в слизистой пищевода. У больных ЭоЭ наблюдается также повышение уровня цитокинов ИЛ-5, ИЛ-13, фактора роста фибробластов и других по сравнению с группой контроля. Требуются дополнительные исследования для определения диагностической ценности этих биомаркеров [22, 39].

Инструментальная диагностика

Эзофагоскопия

Решающей методикой при постановке диагноза ЭоЭ является эндоскопическое исследование с биопсией. Эндоскопические особенности, обнаруживаемые при ЭоЭ: изолированные стрикту-

ры (проксимальные или дистальные), стриктуры и сужения просвета пищевода, белесый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы), вертикальные борозды, фиксированные концентрические кольца (трахеевидный пищевод), подвижные концентрические кольца (кошачий пищевод), ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая типа «папиросной бумаги»), отек [22].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место примерно в 20–30% [13]. Важно, что перечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными для ЭоЭ, так как встречаются и при других заболеваниях пищевода, в связи с чем эндоскопическое исследование без результатов, полученных при гистологическом изучении биоптатов, не может служить критерием постановки диагноза ЭоЭ.

Морфологическое исследование биоптатов из пищевода

Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить забор материала как из проксимальной, так и из дистальной части пищевода, причем показано, что 100% чувствительностью обладает исследование не менее 5 биоптатов у взрослых [15, 32]. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и часто захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [26]. Требуется также проведение биопсии из макроскопически нормальных участков слизистой, поскольку в них нередко обнаруживаются значительные гистологические изменения [22]. Одновременно для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом следует брать биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки, в которых в случае ЭоЭ не обнаруживают патологических изменений [28]. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. В связи с частым сочетанием ЭоЭ и ГЭРБ, во избежание диагностических ошибок, биопсию слизистой пищевода у пациентов с подозрением на ЭоЭ желательно проводить после лечения *ингибиторами протонной помпы* (ИПП) [26].

Главным диагностическим критерием ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов не менее 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$) [14]. Для ЭоЭ характерны также эозинофилия слизистой оболочки, формирование эозинофильных микроабсцессов, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, экстрацеллюлярные эозинофильные гранулы, десквамация эпителия, гиперплазия базального слоя эпителия, расширенные межклеточные пространства, фиброз/склероз собственной пластинки

слизистой оболочки, мастоцитоз и дегрануляция тучных клеток, обнаружение CD8 Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [22].

На сегодняшний день для стандартизации данных морфологического исследования выделены малые (неспецифичные) и большие (специфичные) признаки ЭоЭ [26]. Наличие больших признаков является обязательным для установления диагноза, однако они не патогномоничны для ЭоЭ и не исключают наличия других заболеваний.

Большие признаки — более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$), эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 и более эозинофилов в пределах эпителиального пласта), поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты, дегрануляция эозинофилов.

Малые признаки — гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия), межклеточный отек, увеличение числа и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки, увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и мастоцитов.

Инфильтрация нейтрофилами, развитие эрозий и язв не характерны для ЭоЭ, исключение составляют сочетания ЭоЭ с такими заболеваниями, как ГЭРБ, инфекционные эзофагиты и др.

Необходимо помнить, что сам факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода при гистологическом исследовании изолированно не может служить критерием установления диагноза ЭоЭ. Существует большое разнообразие заболеваний, протекающих с эзофагеальной эозинофилией: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственная аллергия, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, неоплазии [22].

Наиболее часто ЭоЭ приходится дифференцировать с ГЭРБ. Существуют особенности морфологической картины ГЭРБ, для которой в отличие от эозинофильного эзофагита более характерны инфильтрация дистального отдела слизистой пищевода нейтрофилами, баллонная дистрофия эпителиоцитов, образование эрозий и язв на поверхности эпителия. В отношении локализации эозинофилов в пределах слизистой также существуют значительные отличия: при ГЭРБ эозинофилы расположены в средних слоях эпителия, не проникая, как при ЭоЭ, на поверхность слизистой оболочки, число эозинофилов в поле зрения при ГЭРБ обычно невелико (не превышает 10).

Дифференциальная диагностика ЭоЭ и ГЭРБ должна проводиться на основе результатов морфологического исследования с обязательным учетом клинических данных (табл. 1).

Таблица 1

Дифференциальная диагностика ГЭРБ и ЭоЭ [14]

Признак	Эозинофильный эзофагит	ГЭРБ
Доминирующий симптом	Дисфагия	Изжога
Эпизоды вклинения пищи	Характерны	Не характерны
Пол заболевших	Доминируют мужчины	М = Ж
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% больных	Не отягощен
Эндоскопические особенности	Проксимальное или тотальное поражение	Чаще дистальное поражение
	Бледность и ранимость слизистой, экссудат	Гиперемия, эрозии, язвы, пищевод Баррета
	Множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды	
	Стриктуры и сужения пищевода	
Гистологические особенности	Более 15 эозинофилов в поле зрения	Менее 7 эозинофилов
	Склероз собственной пластинки слизистой оболочки	
	Эозинофильные микроабсцессы	
Терапия эффективная	Диета, стероидные гормоны	Антациды, ИПП, H ₂ -блокаторы

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием

Рентгенконтрастное исследование позволяет выявить различной протяженности проксимальные, а иногда и дистальные стриктуры пищевода, зазубренность контуров его внутренней выстилки, однако чувствительность данного метода в диагностике ЭоЭ крайне мала. В связи с этим рентгенологическое исследование пищевода не рекомендуется при ЭоЭ в качестве рутинного метода, но может быть полезно для получения дополнительной информации о протяженности и диаметре сужения пищевода [22].

Эндосонография пищевода

При эндосонографическом исследовании у больных ЭоЭ обнаруживается значительное утолщение стенки пищевода за счет слизистого и подслизистого слоев, собственной пластинки слизистой оболочки по сравнению с группой контроля [10].

Принципы лечения**Терапия с применением ИПП**

Такая терапия значительно облегчает симптомы и приводит к нормализации гистологической картины у значительной группы пациентов. Дозы ИПП, рекомендованные для лечения эзофагеальной эозинофилии, составляют 20–40 мг (в зависимости от выбранного препарата) 1–2 раза в день в течение 8–12 нед или 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8–12 нед у детей [22].

Диета

Диетотерапия является весьма эффективной у больных эозинофилией детей, приводя в большинстве случаев к практически полному купированию симптомов и нормализации гистологической картины [36]. Кроме того, была показана возможность обратного развития фиброза стенки пищевода на фоне диетических ограничений [1]. На сегодняшний день доказана эффективность трех диетических режимов.

1. Элементные диеты с использованием смесей со строгим аминокислотным составом, что в 90% приводит к достижению гистологической ремиссии у детей.

2. Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию у конкретного индивида. Диета основывается на результатах мультимодального аллергологического тестирования (кожные тесты и определение сывороточного IgE). Положительный эффект удается достичь в 77% случаев.

3. Эмпирическая диета с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яйца, молоко, соя, грибы, орехи, пшеница, рыба и др.). Гистологический ответ наблюдается в среднем у 74% пациентов.

Диета должна быть рекомендована всем детям с установленным диагнозом ЭоЭ. В отношении эффективности и необходимости диетических ограничений у взрослых не существует единой точки зрения. Согласно данным J. Spergel и соавт., у 37% взрослых диета неэффективна. Считается, что у них желательнее исключить из рациона субъективно плохо переносимые продукты, а также продукты, к которым была определена

сенсibilизация по результатам кожных и серологических тестов [22].

Глюкокортикостероидные гормоны

Высокая эффективность кортикостероидных гормонов в лечении ЭоЭ обусловлена их способностью значительно снижать синтез факторов роста эозинофилов (ИЛ-5, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора) и хемоаттрактантов (эотаксин-3), а также индуцировать апоптоз эозинофилов [4].

Системное применение кортикостероидов имеет строгие показания: тяжелая дисфагия как результат осложнений эозинофильного эзофагита (стриктуры и узкий пищевод); связанная с осложнениями госпитализация; потеря массы тела. Из-за значительных побочных эффектов длительное применение системных стероидов при ЭоЭ не рекомендовано.

Топические стероиды (табл. 2) применяют у детей и взрослых для индукции ремиссии и поддерживающей терапии. Проведенные исследования показали их хорошую переносимость и минимальные побочные эффекты, среди которых наиболее частыми являются кандидоз полости рта и пищевода, герпетическая инфекция.

Для индукции ремиссии применяют флутиказон в дозе 440–880 мкг дважды в день по схеме впрыск–глоток и будесонид (густая суспензия) 2 мг в день. После приема топических стероидов

положительного эффекта (исчезновение дисфагии) составляет в среднем 2 года [31]. Дилатация пищевода проводится по строгим показаниям — в случае развития осложнений (стриктуры, сужение пищевода) и только после снижения активности воспаления по данным гистологического исследования [22].

Клиническое наблюдение

Приводим собственное клиническое наблюдение больного с первым морфологически — верифицированным в России случаем эозинофильного эзофагита. Больной Б-У, 24 лет, при поступлении в клинику жаловался на затруднение при глотании (пища «застревает» в пищеводе), необходимость длительно пережевывать твердую пищу перед глотком, запивать водой, со слов больного он периодически «давится» во время еды. Непосредственной причиной обращения за медицинской помощью послужили эпизоды острой обтурационной дисфагии (3 за последние 1,5 года). Кроме того, с детства больного беспокоят зуд и высыпания на коже при употреблении некоторых пищевых продуктов (яйца, рыба, куриное мясо, морепродукты).

Из анамнеза известно (со слов матери), что с 6-месячного возраста после введения в прикорм молочных смесей у мальчика появлялись зудящие высыпания на коже. Был установлен диагноз:

Таблица 2

Рекомендованные дозы кортикостероидов при ЭоЭ [22]

Препарат (индукция ремиссии)	Возраст и дозы
Топические кортикостероиды	
Флутиказон (впрыск–глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день Дети: 88–440 мкг от 2 до 4 раз в день (до максимальной взрослой дозы)
Будесонид (густая суспензия)	Взрослые и дети старше 10 лет 2 мг в день Дети моложе 10 лет 1 мг в день
Системные кортикостероиды (при потере массы тела, сужении пищевода, госпитализации)	
Преднизолон	1–2 мг/кг

не рекомендуется принимать пищу и пить в течение 30 мин. После успешной индукции ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия, однако дозы, продолжительность приема кортикостероидов пока однозначно не определены и требуют дополнительных исследований.

Дилатация пищевода

Дилатация пищевода значительно улучшает качество жизни больных. Недавние исследования с участием 839 пациентов продемонстрировали эффективность и безопасность процедуры (три осложнились перфорацией пищевода — 0,8% и одна массивным кровотечением) [17, 31]. Длительность

атопический дерматит. С 2-летнего возраста кожный зуд и сыпь стали появляться регулярно при приеме в пищу яиц, куриного и говяжьего мяса, орехов, грибов, морепродуктов и некоторых круп. Примерно в этом же возрасте пациента стали беспокоить приступы экспираторного удушья — диагностирована бронхиальная астма легкого течения. В 3–4-летнем возрасте мать стала замечать: мальчик периодически давился во время еды, иногда это приводило к рвоте только что проглоченным пищевым комком. Тем не менее ребенок рос и развивался соответственно возрасту, занимался спортом, жалоб активно не предъявлял, со временем научившись компенсировать затруднения

при глотании длительным пережевыванием пищи, в связи с чем родители к врачам не обращались, обследования не проводились.

В возрасте 22 лет при проглатывании куска мяса впервые возник эпизод обтурации пищевода, который не купировался привычными для пациента приемами (попытки вызвать рвоту, запивание глотка водой). Больной был экстренно доставлен в стационар, где произведено эндоскопическое извлечение пищевого комка из пищевода. От дальнейшего обследования он категорически отказался и был выписан с предположительным диагнозом: инородное тело пищевода, «мясной завал».

Спустя 2 мес эпизод острой дисфагии возник повторно (также во время употребления в пищу мяса). При попытке эндоскопического вмешательства возникла рвота, во время которой застрявший пищевой комок был извлечен из пищевода.

В мае 2011 г. пациент был вновь экстренно доставлен в ГКБ № 31 в связи с невозможностью проглотить застрявшую вишневую косточку. Выполнена лечебно-диагностическая эзофагоскопия: гастроскоп GIF-N180 (диаметр 9,2 мм) проведен на 15 см от передних резцов, далее его введение было затруднено из-за наличия сужения пищевода до 8,5 мм (попытки проведения аппарата вызывали болевой синдром). Рельеф слизистой оболочки пищевода трахеевидный, с наличием

вертикальных борозд, белесыми точечными наложениями (эозинофильный экссудат?). Извлечена вишневая косточка диаметром 6 мм. Выполнена биопсия (5 фрагментов). В клиническом анализе крови больного обнаружена выраженная эозинофилия до 40%.

Полученные данные анализа крови и эндоскопического исследования заставили предположить наличие эозинофильного поражения желудочно-кишечного тракта. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациент поступил в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко при Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова.

Из анамнеза жизни известно, что пациент родился и проживает в Москве, студент, занимается экстремальными видами спорта, вредных привычек не имеет. Перенесенные заболевания: атопический дерматит, пищевая аллергия, бронхиальная астма. Отец больного страдает аллергическим ринитом, пищевой аллергией. Мать здорова. Братьев и сестер нет.

При поступлении: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение нормостеническое. Рост 177 см, масса тела 63 кг, индекс массы тела (ИМТ) 20 кг/м², температура тела 36,5 °С. Кожный

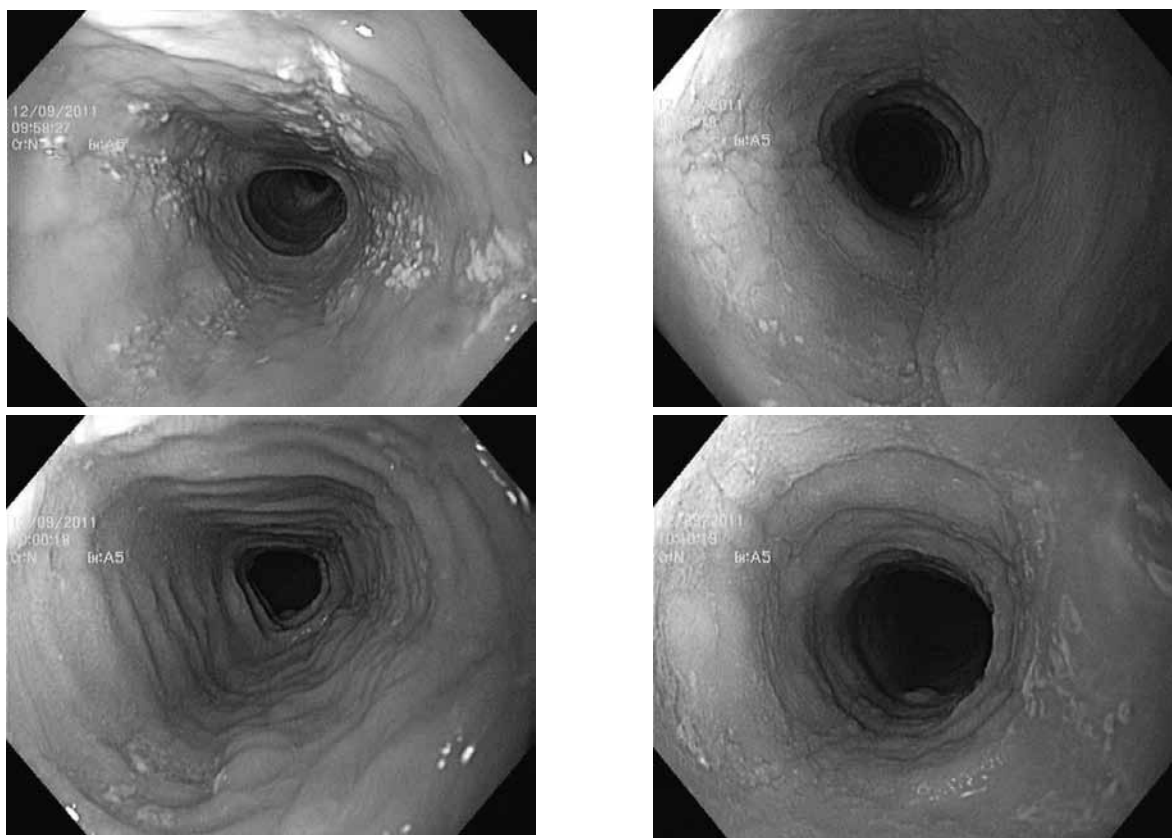


Рис. 1. Эндоскопические особенности ЭоЭ у больного Б-У: бледность слизистой оболочки, циркулярные кольца, вертикальные борозды, эозинофильный экссудат

покров физиологической окраски, чистый. Над легкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 62 в минуту, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, сосочки языка выражены. Живот участвует в акте дыхания, вздут, болезненный высоко в эпигастрии. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

Результаты лабораторных исследований: в анализе кала бензидиновая проба (на скрытую кровь) отрицательная, выявляется слизь, эозинофилы не обнаружены; в анализе крови умеренная эозинофилия (9%), увеличение СОЭ до 21 мм/ч, в биохимическом анализе крови без отклонений от нормы. В иммунограмме обнаружено увеличение содержания иммуноглобулинов класса Е свыше 5 норм. С-реактивный белок, ревматоидный фактор отрицательные.

При УЗИ органов брюшной полости: печень, поджелудочная железа, селезенка без особенностей, в желчном пузыре обнаружен осадок. В желудке натощак умеренное количество жидкого содержимого.

Данные *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС): на 28 см от передних резцов дистальное сужение пищевода до 6–7 мм (норма 20–22 мм), рельеф видимой части пищевода трахеевидный, с наличием вертикальных борозд, визуализируются эозинофильные микроабсцессы, следы желчи в пищеводе (рис. 1). При морфологическом исследовании биопсийного материала (рис. 2): множественные эозинофилы (до 124) в многослойном плоском эпителии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$), выраженный склероз в подслизистом слое (рис. 3).

Проведена эндосонография пищевода (рис. 4): стенка пищевода утолщена до 5 мм за счет слизистого и подслизистого слоев (норма от 1,5–2 мм).

Результаты исследования функции внешнего дыхания: легочные объемы в пределах нормы. Снижение скорости потока на уровне мелких бронхов и средних бронхов. Положительная проба с адреномиметиком (нарушение по обструктивному типу). Заключение пульмонолога: бронхиальная астма (атопическая форма, легкого течения, в стадии ремиссии). Пищевая аллергия.

На основании жалоб, данных анамнеза, объективного исследования, лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз. *Основное заболевание*: эозинофильный эзофагит, осложненное течение. Рубцовая стриктура пищевода (до 6 мм). Эпизоды острой обтурационной дисфагии (2010, 2011 гг.). *Сочетанное заболевание*: бронхиальная астма, атопическая форма, легкое течение. *Фоновое заболевание*: поливалентная аллергия (пищевая аллергия на

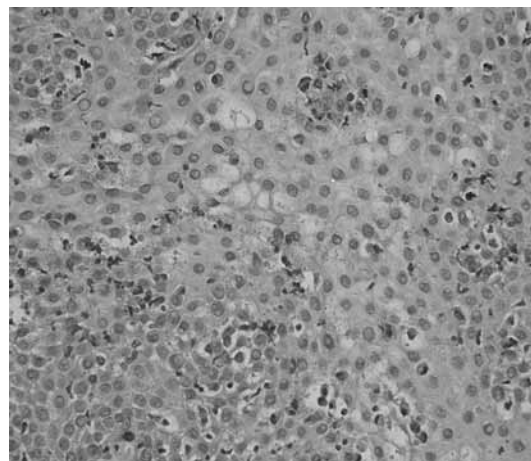


Рис. 2. Гистологическое исследование биоптата: множественные эозинофилы (до 124) в многослойном плоском эпителии (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

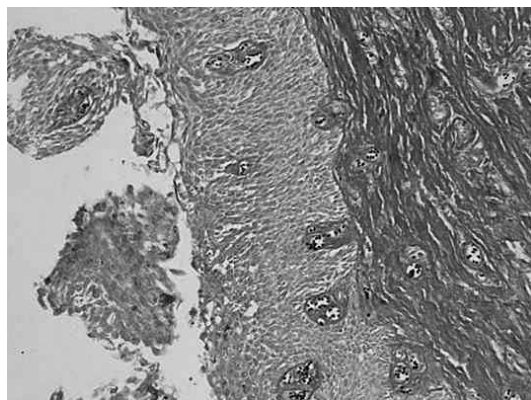


Рис. 3. Гистологическое исследование биоптата: выраженный склероз в подслизистом слое (окраска гематоксилином Маллори, $\times 200$)

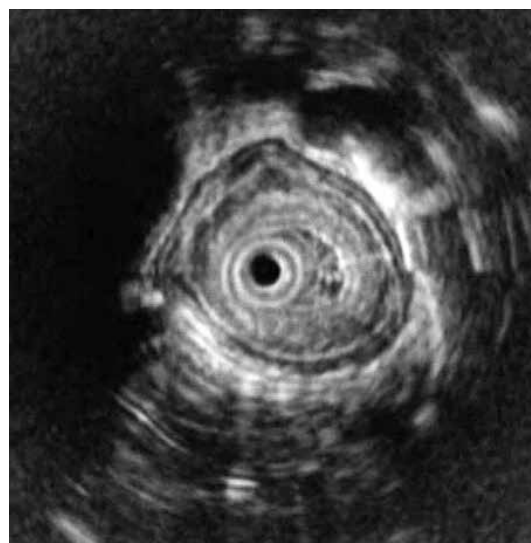


Рис. 4. Эндосонография пищевода: стенка пищевода утолщена до 5 мм за счет слизистого и подслизистого слоев (норма от 1,5–2 мм)

куриное мясо, рыбу, яйца, крупы и аллергический ринит).

Согласно современным принципам лечения больному были назначены: диета с исключением переносимых продуктов, ИПП 20 мг 2 раза в день, терапия топическими стероидами (флутиказон 0,4 мг 3 раза в день). В связи с наличием поливалентной аллергии в схему включена десенсибилизирующая терапия (антигистаминные препараты 2 раза в день).

На фоне проводимого в течение 5 мес лечения самочувствие субъективно улучшилось: эпизоды острой дисфагии не повторялись, стал реже «давиться» пищей, боли в животе не беспокоили. Характерно, что пациент отметил связь облегчения симптомов с началом приема ИПП. В контрольном анализе крови: снижение относительного содержания эозинофилов с 9 до 7,3%, нормализация СОЭ (4 мм/ч). Однако при проведении контрольной ЭГДС наблюдалась прежняя эндоскопическая картина: выраженное сужение пищевода (до 6 мм), циркулярные борозды, эозинофильные микроабсцессы.

Из-за отсутствия эффекта от проведенной терапии больной был проконсультирован академиком РАМН В.Т. Ивашкиным: в связи с сохраняющи-

мися жалобами и критическим сужением пищевода (6 мм) к терапии было решено добавить преднизолон *per os* 40 мг в сутки. Поставлен вопрос о дилатации пищевода после снижения активности воспаления (по данным морфологического исследования).

Закключение

ЭоЭ — это хроническое воспалительное заболевание пищевода, которое обычно манифестирует в детстве, проявляясь ГЭРБ-подобными симптомами и нарушением глотания при приеме пищи. Не существует патогномичных маркёров, позволяющих однозначно установить диагноз ЭоЭ, в связи с чем диагностика основывается на гистологическом исследовании биоптатов из слизистой оболочки пищевода с обязательным учетом клинических данных.

Возможности лечения ЭоЭ в настоящее время невелики и включают элиминационную диету с исключением переносимых и потенциально аллергенных продуктов питания, стероидные гормоны. Большие надежды возлагаются на антицитокиновую терапию в будущем.

Список литературы

1. Abu-Sultaneh S.M., Durst P., Maynard V. et al. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis // Dig. Dis. Sci. — 2011. — Vol. 56. — P. 97–102.
2. Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R. et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder // J. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 41. — P. 252–256.
3. Atkins D., Kramer R., Capocelli K. et al. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2009 — Vol. 6, N 5. — P. 267–278.
4. Belvisi M. Regulation of inflammatory cell function by corticosteroids // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — N 1. — P. 207–214.
5. Blanchard C., Rothenberg E. Basics pathogenesis of eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18, N 1. — P. 133–143.
6. Blanchard C., Stucke E., Burwinkel K. et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis // J. Immunol. — 2010. — Vol. 184. — P. 4033–4041.
7. Blanchard C., Wang N., Stringer K. et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116, N 2. — P. 536–547.
8. Bohm M., Richter J., Kelsen S. et al. Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing // Dis. Esophagus. — 2010. — Vol. 23. — P. 377–385.
9. Chehade M., Sampson H. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18. — P. 33–44.
10. Dalby K., Nielsen R., Kruse-Andersen S. et al. Gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis in infants and children. A study of esophageal pH, multiple intraluminal impedance and endoscopic ultrasound // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 1029–1035.
11. Dellon E., Gibbs W., Fritchie K. et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 7. — P. 1305–1313.
12. Erwin E., James H., Gutekunst H. et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis // Ann. Allergy Asthma Immunol. — 2010. — Vol. 104. — P. 496–502.
13. Fox V.L. Eosinophilic esophagitis: endoscopic findings // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. — 2008. — Vol. 18. — P. 45–57.
14. Furuta G.T. Eosinophilic esophagitis: Update on clinicopathological manifestations and pathophysiology // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 27, N 4. — P. 383–388.
15. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q. et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. — 2006. — Vol. 64, N 3. — P. 313–322.
16. Hirano I. Eosinophilic esophagitis — What do we know after 15 years? Brief summary of AGA PG course, 2010.
17. Jung K., Gundersen N., Kopacova J. et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis // Gastrointest. Endosc. — 2011. — Vol. 73. — P. 15–21.
18. Kita H. The eosinophil: a cytokine-producing cell? // J. Allergy Clin. Immunol. — 1996. — Vol. 97, N 4. — P. 889–892.
19. Kottyan L., Collier A., Cao K. et al. Eosinophil viability is increased by acidic pH in a cAMP- and GPR65-dependent manner // Blood. — 2009. — Vol. 114. — P. 2774–2782.
20. Krarup A., Villadsen G., Mejlgaard E. et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic esophagitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 45. — P. 273–281.

21. *Lewis R., Austen K., Soberman R.* Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases // *N. Engl. J. Med.* — 1990 — Vol. 323, N 10. — P. 645–655.
22. *Liacouras C., Furuta G., Hirano I.* et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 128, N 1. — P. 3–20.
23. *Mattes J., Yang M., Mahalingam S.* et al. Intrinsic defect in T cell production of interleukin (IL)-13 in the absence of both IL-5 and eotaxin precludes the development of eosinophilia and airways hyperreactivity in experimental asthma // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 195, N 11. — P. 1433–1444.
24. *Moawad F., Veerappan G., Lake J.* et al. Correlation between eosinophilic esophagitis and aeroallergens // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 31. — P. 509–515.
25. *Noel R., Putnam P., Rothenberg M.* Eosinophilic esophagitis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351, N 9. — P. 940–941.
26. *Odze R.* Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 485–490.
27. *Prasad G., Alexander J., Schleck C.* et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted county, Minnesota // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7, N 10. — P. 1055–1116.
28. *Remedios M., Jones D., Kerlin P.* Eosinophilic esophagitis: epidemiology, pathogenesis and management // *Drugs.* — 2011. — Vol. 71, N 5. — P. 527–567.
29. *Rothenberg M., Spergel J., Sherrill J.* et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis // *Nat. Genet.* — 2010. — Vol. 42, N 4. — P. 289–380.
30. *Roy-Ghanta S., Larosa D., Katzka D.* Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 531–535.
31. *Schoepfer A., Gonsalves N., Bussmann C.* et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1062–1070.
32. *Shah A., Kagalwalla A., Gonsalves N.* et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, N 3. — P. 716–737.
33. *Sherrill J., Gao P., Stucke E.* et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2010. — Vol. 126. — P. 160–165.
34. *Shi H., Humbles A., Gerard C.* et al. Lymph node trafficking and antigen presentation by endobronchial eosinophils // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 105, N 7. — P. 945–953.
35. *Shinkai K., Mohrs M., Locksley R.* Helper T cells regulate type-2 innate immunity *in vivo* // *Nature.* — 2002. — Vol. 420. — P. 825–829.
36. *Spergel J.* Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 274–278.
37. *Straumann A., Bussmann C., Zuber M.* et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 598–600.
38. *Straumann A., Simon H.* Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115. — P. 418.
39. *Zuo L., Fulkerson P., Finkelman F.* et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R alpha 2-inhibited pathway // *J. Immunol.* — 2010. — Vol. 185. — P. 660–669.