

А.Н. Януль¹, Г.П. Любутина², С.Н. Подымако³, С.И. Ковалевич⁴

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ — НОВАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ФОРМА ПОРАЖЕНИЯ ПИЩЕВОДА

*Кафедра военно-полевой терапии военно-медицинского факультета
в УО «БГМУ»,¹*

ГУ «223 центр авиационной медицины ВВС и войск ПВО ВС РБ»,²

ГУ «432 главный военный клинический медицинский центр ВС РБ»,³

ГУ «Центральная военно-врачебная комиссия ВС РБ»⁴

В статье представлен обзор публикаций и фундаментальных исследований, раскрывающих основные значения диагностики, клиники, лечения и постановки диагноза эозинофильный эзофагит.

Врачи столкнулись с новой клинической формой поражения пищевода — эозинофильным эзофагитом (ЭЭ). В странах СНГ этот термин появился совсем недавно, тогда как в США и Западной Европе эта патология уже несколько десятилетий занимает одно из ведущих мест в структуре гастроэнтерологических заболеваний [2].

Определение

Эозинофильный эзофагит (ЭЭ) — редко диагностируемое заболевание, протекающее с явлениями дисфагии, основным микроморфологическим отличием которого является эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода. В норме слизистая пище-

вода не содержит эозинофилов. Несмотря на это, пищевод признается иммунологически активным органом, способным отвечать на воздействие аллергенов, что выражается в воспалительной реакции с участием эозинофильных клеток. При гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) эозинофильные клетки выявляются преимущественно в дистальной части пищевода [8]. Однако, эозинофильный эзофагит с более обширной эозинофильной инфильтрацией в проксимальных отделах пищевода и клиническими особенностями, отличными от ГЭРБ, является относительно новым синдромом, пока еще недостаточно изученным [7].

Эозинофильный эзофагит не отвечает на интенсивную антисекреторную терапию, однако симптомы устраняются путем исключения специфических пищевых аллергенов [1]. Дисфагия и глоточный рефлюкс вплоть до рвоты, острая обструкция пищевода, одышка, паника — эти симптомы ЭЭ значительно ухудшают качество жизни пациентов [2,22].

История

Впервые описанный в 1978 г. Landres R.T. с соавторами ЭЭ быстро вошел в клиническую практику, будучи признанным причиной дисфагии, сначала у детей, а затем и среди взрослого населения [3,18,21]. В 1982 г. Winter H.S. и соавторы утверждали, что эозинофилия является диагностическим критерием ГЭРБ. Однако к 1995 г. появилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что изолированная эозинофильная инфильтрация пищевода может быть проявлением отдельного заболевания. Специальные исследования ЭЭ начали проводиться с 1989 г.; с этого времени выявляемость данной патологии в США и Западной Европе значительно увеличилась. В 1993 г. Attwood S.E. с соавторами сообщили о первом детальном исследовании 12 пациентов с ЭЭ, который не был вызван ГЭРБ, но имел аллергическое происхождение [5]. Установлена связь ЭЭ с пищевой аллергией и такими аллергическими состояниями, как бронхиальная астма и аллергический дерматит (атопия) [3].

Эпидемиология

Эозинофильный эзофагит пока находится в стадии изучения. Большинство публикаций по ЭЭ относится к педиатрической практике. Количество же наблюдений среди взрослого населения невелико, что обусловлено недостаточно четкими диагностическими критериями и слабой информированностью специалистов.

По данным исследования Noel R. и соавторов, проведенного в 2003 г. среди детского населения штата Огайо (США), частота ЭЭ составила 1 случай на 10 000, а распространенность — 4,3 на 10 000. Подобное исследование в Швейцарии показало частоту ЭЭ около 0,15 случая на 10 000 взрослого населения в год при распространенности этой патологии до 2,9 на 10 000 [10]. Croese J. и соавторы (2003) идентифицировали эозинофильный эзофагит у 19 взрослых пациентов из 198 000 обследованных в течение 21 месяца [6]. Тем не менее, ЭЭ становится все более признанным синдромом с увеличивающейся частотой встречаемости как в педиатрической практике, так и среди взрослого населения [27,28].

Эозинофильный эзофагит может быть диагностирован в любом возрасте, у мужчин в 3 раза чаще, чем у женщин. Заболевание манифестирует преимущественно в детском возрасте, а также у мужчин до 40 лет [2].

Этиология и патогенез

Вопросы этиологии ЭЭ дискутабельны. Рассматривается роль пищевых и воздушных аллергенов. Обсуждается также возможность аутоиммунного характера заболевания. Считается, что пищевая аллергия при данной патологии носит характер пищевой гиперчувствительности и является аллергической реакцией IV типа. На мысль об эозинофильной патологии наводит

отсутствие положительной динамики на фоне традиционной медикаментозной терапии, а порой и безрезультатность хирургической (фундопластика) коррекции ГЭРБ. Эти пациенты часто имеют осложненный аллергологический анамнез и отягощенную наследственность по атопии [4].

Эозинофилы-это лейкоциты (кровяные белые клетки, которые активно борются с воспалительными процессами в организме), образующиеся в костном мозге человека. Особенно активно они участвуют в воспалительных процессах, вызванных аллергической реакцией. В норме эозинофилы присутствуют в слизистой оболочке ЖКТ, за исключением пищевода. Эозинофилы сами по себе не вызывают воспалительной реакции или повреждения ткани. При воспалительных состояниях происходит эозинофильная инфильтрация органов, что может вызвать повреждение ткани и дисфункцию органа, при этом эозинофилы выступают медиаторами аллергических реакций при аллергическом дерматите, аллергическом рините и бронхиальной астме. Для ЭЭ характерным является плотный эозинофильный инфильтрат в пределах тканей пищевода [17,28]. Запуск и активация регулируются цитокинами, включая интерлейкин 4 (IL-4), интерлейкин 5 (IL-5), eotaxin и интерлейкин 13 (IL-13) [15,23]. Чрезмерная выработка IL-5 может вызвать накопление эозинофилов. Eotaxin играет критическую роль в их активации. Отмечена роль эндотрахеальной активации эозинофилов, приводящей к потере зернистости, продукции цитокина, IgE и IL-13 как пусковых факторов при ЭЭ, связывающих легочное воспаление с пищеводным. Результатом такого хронического воспаления является необратимое структурное изменение слизистой оболочки с потерей её эластичности, развитием фиброза в подэпителиальном слое [28], и в результате — к формированию его стриктур [2].

Клиника

Преимущественно болеют дети и молодые мужчины. Средний возраст у детей составляет от 7 до 10 лет, и 30-40 лет у взрослых. Клиническая картина ЭЭ неспецифична [4]. Его симптомы подобны симптомам при ГЭРБ: изжога, регургитация, рвота, боль в надчревной области, дисфагия.

Дисфагия отличается от таковой при ГЭРБ: больные жалуются не на болезненность и нарушение глотания, а на затрудненное прохождение твердой пищи и иногда ее ущемление в пищеводе. Затрудненное прохождение твердой пищи наблюдается более чем в 90% случаев ЭЭ. Пациенты также могут предъявлять жалобы на тошноту и боль в животе [2]. Клиника у взрослых и детей отличается. У маленьких детей в клинической картине может доминировать отказ от еды, тошнота, рвота. Возникновение стриктур пищевода чаще наблюдается в детском возрасте. Для подростков и взрослых характерно развитие дисфагии. Симптомы, особенно рвота и дисфагия, носят в основном интермиттирующий характер с частотой 1 – 2 раза в месяц. Изжога и боль в надчревной области более постоянны. Симптомы могут нарастать с течением времени. Стриктуры, связанные с ЭЭ, более склонны к рецидиву, чем пептические стриктуры при ГЭРБ [1]. Подавляющее

большинство детей с клиникой ЭЭ имеют аллергологически отягощенный анамнез (бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема, аллергический дерматит) [24]. У взрослых также могут присутствовать явления атопии, но это не столь распространено, как у детей. Croese J. с соавторами (2003) выявили атопию у 46% и пищевую аллергию у 25% взрослых пациентов с верифицированным ЭЭ. Статистической корреляции с коллагенозами не наблюдалось [6].

Диагностика

Основой для диагностики ЭЭ являются клиническая картина, эндоскопические и гистологические критерии, а дополнительным рентгенологическое исследование. Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим микроморфологическим подтверждением эозинофильной инфильтрации. Для ЭЭ характерно поражение пищевода на всем протяжении, а не только дистального его отдела [4]. Ранее считалось, что эндоскопически отрицательный ЭЭ встречается чаще, чем пептический эзофагит при ГЭРБ, однако это не совсем так. В 2006 г. Parfitt J.R. и соавторы провели исследование в целях оценки достоверности макроскопических различий между эозинофильным и пептическим вариантами эзофагита. Установлено, что при пептическом эзофагите катаральное и эрозивное поражение пищевода, диафрагмальные грыжи встречались чаще, чем при ЭЭ. Стриктуры, кольца, борозды и белесые наложения больше свойственны ЭЭ. В то же время у 40 – 50% пациентов с ЭЭ эндоскопическая картина соответствует норме. В последнее время появились сообщения, что для данной патологии характерна высокая травматичность слизистой оболочки, для ее описания даже был предложен термин — слизистая типа «папиросной бумаги».

Эндоскопическая картина:

1. Классическим признаком ЭЭ принято считать т.н. «кошачий пищевод», также известный как «рифленый пищевод», «ringed esophagus», с концентрическими кольцами на слизистой оболочке [6,21].

2. Пищевод небольшого калибра, просвет которого не меняется в течение эндоскопического исследования, со стенозированием проксимального отдела или без него также может быть главной отличительной особенностью при ЭЭ [30].

3. Пристеночный белесоватый налет, белые пузырьки или папулы наряду с потерей сосудистого рисунка могут указывать на основные области эозинофильной инфильтрации. Чувствительность признака «белых пятен» в пищеводной слизистой оболочке для аллергического ЭЭ составляет 30%, в то время как специфичность достигает 95%. Выявление «белых пятен» свидетельствует о тяжелом течении ЭЭ [18].

4. Вертикальные пищеводные линии (борозды) также характерны для ЭЭ [14], наблюдаются у 90-95% больных, хотя как эндоскопический признак не учитывались до 2001 г. Складки и борозды могут быть слабо выражены или отсутствовать при количестве эозинофилов в биоптате менее 30 в поле зрения [6].

5. Слизистая оболочка пищевода может быть хрупкой, «слизистая оболочка в виде газетной бумаги»,

«среде папер мусоса» [26], что объясняет частоту разрывов пищевода после лечебной дилатации при дисфагии, обусловленной стриктурой.

6. Эндоскопическое ультразвуковое исследование позволяет выявить круговое асимметричное утолщение собственной мышечной пластинки слизистой [25].

Эндоскопические признаки по частоте обнаружения располагаются в следующем порядке: концентрические кольца на слизистой оболочке (81%), борозды (74%), стриктура (31%), белесоватый выпот (15%), малый калибр пищевода(10%), отек (8%) [12].

Существуют специальные требования к биопсии для установления и уточнения диагноза ЭЭ: биоптат необходимо брать из проксимального и дистального отделов пищевода в количестве не менее трех кусочков из каждого отдела, при этом каждый кусочек должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Для исключения эозинофильного гастроэнтерита желательнее взять также биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки. Гистологическое исследование является золотым стандартом в диагностике ЭЭ, так как специфичность эозинофильной инфильтрации позволяет морфологу с большой достоверностью поставить диагноз. Инфильтрат при этой патологии является интраэпителиальным с формированием эозинофильных микроабсцессов.

Что касается дифференциальной диагностики ЭЭ и ГЭРБ, принято считать, что при ГЭРБ эозинофильная инфильтрация выражена меньше, чем при ЭЭ (ее уровень не превышает 5 эозинофилов в поле зрения, в то время как при ЭЭ этот показатель — 15 – 25), отсутствуют микроабсцессы и дегрануляционные эозинофилы, сосочковый слой не утолщен. Также для ГЭРБ характерно преимущественное поражение дистального отдела пищевода [2].

У пациентов с ЭЭ не отмечается характерных для ГЭРБ показателей при 24-часовом мониторинге внутрипищеводного pH. В связи с этим, ряд исследователей считают, что патологический клиренс кислоты не является причиной эозинофильной инфильтрации пищевода [29].

Рентгенконтрастное исследование пищевода с бариевой взвесью позволяет выявить следующие характерные для ЭЭ признаки: стриктуру — в 55-70% случаев со средней протяженностью 5,1 см; множественные кольцевидные вдавления — 50% наблюдений [9].

Лабораторные показатели не обладают чувствительностью и специфичностью для верификации ЭЭ. У взрослых лиц с установленным диагнозом ЭЭ уровень эозинофилов в периферической крови колеблется от 5% до 50%.

Лечение

Лечение при ЭЭ включает: строгую элиминационную гипоаллергическую диету и назначение медикаментозных препаратов.

В случае невозможности выявления специфического антигена наиболее рациональным является исключение семи аллергогенных групп продуктов: молоко, соя, яйца, пшеница, рыба, моллюски, орехи. Купирование симптоматики в течение 7 – 10 дней и разрешение эозинофильной инфильтрации при повторной

биопсии через 4 – 6 недель позволяет аккуратно расширять диету по одному виду продуктов 1 раз в неделю (существуют специальные перечни продуктов согласно их потенциальной аллергенности) под пристальным контролем симптоматики. При возникновении симптомов необходимо исключить последний вид принятой пищи. Если после исключения «опасной семки» симптомы или эозинофильная инфильтрация сохраняются, необходимо применить элиминационную, основанную на аминокислотах, диету с ее последующим расширением [1].

Лекарственными препаратами первого выбора являются пероральные формы кромогликата натрия, в частности — его пероральная форма (налкром), достаточно эффективные при IgE- и не-IgE-опосредованных формах пищевой аллергии, резистентных к диетическим мероприятиям [20]. Следующей группой препаратов, эффективных при пищевой аллергии, являются H1-антагонисты, обладающие способностью стабилизировать мембраны тучных клеток (кетотифен). Отмечена положительная динамика ЭЭ на фоне приема топического кортикостероида — флутиказона пропионата, который обычно используется для лечения бронхиальной астмы. На фоне его приема отмечается достижение клинической (к концу первой недели приема) и морфологической ремиссии (существенно уменьшается степень эозинофильной инфильтрации) [20].

Изучается применение антицитокиновых и антилейкотриеновых препаратов при некоторых формах эозинофильного поражения органов пищеварения, в том числе и при ЭЭ. В частности, в западных странах активно изучается эффективность ингибитора экспрессии рецептора лейкотриена (cys-LT1) — препарата монтелукаста (Montelukast). Он блокирует действие лейкотриена D4, который является специфическим эозинофильным хемоаттрактантом. Показана эффективность монтелукаста при эозинофильном эзофагите [11,13]. Другим активно изучаемым агентом является анти-интерлейкин-5 — препарат меполизумаб (Mepolizumab). На фоне приема препарата меполизумаб отмечается уменьшение периферической и тканевой эозинофилии, исчезают клиническая симптоматика и морфологические изменения в пищеводе [10].

Пищеводная дилатация носит характер исключительно симптоматической помощи, так как дает только кратковременный эффект и является вспомогательной в лечебной программе при ЭЭ [5].

Заключение

Проблема эозинофильного эзофагита актуальна и для Вооруженных Сил. Данные статистики (увольняемость с 2008 г. по 2011 г.) показывают, что у лиц, уволенных с военной службы по причине имеющих аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит, аллергический ринит), из сопутствующих заболеваний чаще отмечается ГЭРБ. Ввиду отсутствия гистологического исследования слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ, остается не исключенной вероятность именно эозинофильного эзофагита.

Кроме того, данная патология заслуживает внимания военного врача по той причине, что поражаются лица молодого и трудоспособного возраста. При дли-

тельном течении ЭЭ, возникает нарушение структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода, прогрессирование субэпителиального фиброза и формирование стриктур пищевода. Поэтому при лечении ГЭРБ и его неэффективности необходимо проводить дифференциальную диагностику с эозинофильным эзофагитом, причем с обязательным гистологическим подтверждением, что позволит выбрать адекватную терапию и значительно улучшить качество жизни и избежать хирургической коррекции при осложнении ЭЭ (стриктур).

Литература

1. Шумилов, П.В., Дубровская, М.И., Юдина, О.В. и др. Поражения желудочно-кишечного тракта у детей с пищевой аллергией// Трудный пациент. 2007. № 10. С. 67 – 75.
2. Эозинофильный эзофагит в современной клинической практике. По итогам XIV Российской гастроэнтерологической недели, 6 – 8 октября, г. Москва// Здоров'я України. 2008. № 19/1. С. 46 – 47.
3. Arora, A.S., Yamazaki, K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus// Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol. 2. P. 523 – 530.
4. Attwood, S.E., Lewis, C., Bronder, C. et al. Eosinophilic esophagitis: a novel treatment using Montelukast// Gut. 2003. Vol. 52. P. 181 – 185.
5. Attwood, S.E., Smyrk, T.C., Demeester, T.R., Jones, J.B. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome// Dig. Dis. 1993. Vol. 38. P. 109 – 116.
6. Croese, J., Fairley, S.K., Masson, J.W. et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults// Gastrointest. Endosc. 2003. Vol. 58. P. 516 – 522.
7. Desai, T.K., Stecevic, V., Chang, C.H. et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults// Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. P. 795 – 801.
8. Dobbins, J.W., Sheahan, D.G., Behar, J. Eosinophilic gastroenteritis with oesophageal involvement// Gastroenterology. 1977. Vol. 72. P. 1312 – 1316.
9. Feczko, P.J., Halpert, R.D., Zonca, M. Radiographic abnormalities in eosinophilic esophagitis// Gastrointest. Radiol. 1985. Vol. 10. P. 321 – 324.
10. Fox, V., Nurko, S., Furuta, G. Eosinophilic esophagitis: it's not just kids stuff// Endoscopy. 2002. Vol. 56. P. 260 – 270.
11. Garrett, J., Jameson, S., Thomson, B. et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes// J. Allergy Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. P. 115 – 119.
12. Gonsalves, N., Kahrilas, P., Hirano, I. Eosinophilic esophagitis (EE) in adults: emerging entity or misdiagnosed malady// Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. 132 p.
13. Gonsalves, N. Food allergies and eosinophilic gastrointestinal illness// Gastroenterol. Clin. N. Am. 2007. Vol. 36. P. 75 – 91.
14. Gupta, S.K., Fitzgerald, J.F., Chong, S.K. et al. (1997) Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children// Gastrointest. Endosc. 1997. Vol. 45. P. 485 – 489.
15. Hogan. S.P., Rothenberg, M.E. (2004) Review article: the eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease// Aliment. Pharmacol. Ther. 2004. Vol. 20. P. 1231 – 1240.
16. Katzka, D.A. Eosinophil: the new lord of (esophageal) rings// Gastrointest. Endosc. 2005. Vol. 61. P. 802 – 803.
17. Lee, R.G. Marked eosinophilia in esophageal mucosal biopsies // Am. J. Surg. Pathol. 1985. Vol. 9. P. 475 – 479.
18. Lim, J.R., Gupta, S.K., Croffie, J.M. et al. White specks in the esophageal mucosa: an endoscopic manifestation of non reflux eosinophilic esophagitis in children// Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. P. 835 – 838.
19. Mishra, A., Rothenberg, M.E. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent

- mechanism// Gastroenterology. 2003. Vol. 125. P. 1419 – 1427.
20. *Neustrom, M.R., Friesen, C.* Treatment of eosinophilic gastroenteritis with montelukast// J. Allergy Clin. Immunol. 1999. Vol. 104. 506 p.
21. *Potter, J.W., Saeian, K., Staff, D., Massey, B.T. et al.* Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features// Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. P. 355 – 361.
22. *Richter, J.* The refractory GERD patient// World Gastroenterol. News. 2007. Vol. 12. P. 11 – 13.
23. *Rothenberg, M.E.* Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)// J. Allergy. Clin. Immunol. 2004. Vol. 113. P. 11 – 29.
24. *Simon, D., Marti, H., Heer, P. et al.* Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases// J. Allergy. Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. P. 1090 – 1092.
25. *Stevoff, C., Rao, S., Parsons, W. et al.* EUS and histopathologic correlates in eosinophilic esophagitis// Gastrointest. Endosc. 2001. Vol. 54. P. 373 – 377.
26. *Straumann, A., Rossi, L., Simon, H.U. et al.* Fragility of the

- esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis// Gastrointest. Endosc. 2003. Vol. 57. P. 407 – 412.
27. *Straumann, A., Simon, H.U.* Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology// J. Allergy. Clin. Immunol. 2005. Vol. 115. P. 418 – 419.
28. *Straumann, A., Spichtin, H.P., Grize, L. et al.* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years// Gastroenterology. 2003. Vol. 125. P. 1660 – 1669.
29. *Vandenplas, Y., Goyvaerts, H., Helven, R., Sacre, L.* Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH probe monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome// Pediatrics. 1991. Vol. 88. P. 834 – 840.
30. *Vasilopoulos, S., Murphy, P., Auerbach, A. et al.* The small-caliber esophagus: an unappreciated cause of dysphagia for solids in patients with eosinophilic esophagitis// Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 55. P. 99 – 106.

Поступила 20.09.2011 г.