

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Н. С. Ираклионова, С. В. Туркина, Э. Б. Белан

**Кафедра иммунологии и аллергологии, кафедра внутренних болезней
стоматологического и педиатрического факультетов ВолГМУ**

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое иммуно/антиген опосредованное заболевание, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [2].

В настоящее время считается, что ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (в среднем 36–42 года). Согласно текущим оценкам, распространенность ЭоЭ в общей популяции составляет 43–52 случая на 100 тыс. населения. По данным литературы, болеют им преимущественно лица мужского пола (75–82 %) [13].

Этиопатогенез ЭоЭ

На сегодняшний день учеными высказываются предположения о том, что ЭоЭ – одно из проявлений общей атопической реакции организма (наряду с атопическим дерматитом, астмой, пищевой аллергией и другими заболеваниями).

Считается, что 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) [1].

О роли в патогенезе заболевания аллергенов внешней среды свидетельствует в первую очередь частая ассоциация ЭоЭ с другими атопическими заболеваниями [17]. Так, 14–70 % больных ЭоЭ страдают бронхиальной астмой, 81 % – пищевой аллергией, 40–75 % – аллергическим ринитом, 4–60 % – экземой, у 6 % в анамнезе отмечают-

ся эпизоды анафилаксии [3, 12]. В целом 28–86 % взрослых и 42–93 % детей, страдающих ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения и около 50–60 % – в анамнезе [12]. Роль пищевых аллергенов в развитии заболевания подтверждается высокой эффективностью элиминационных диет у больных с ЭоЭ. Данная зависимость была показана в исследовании R. Pascual, 2011 [4]. Кроме того, в ходе нескольких исследований было выявлено 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 [7, 12].

Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление в слизистой пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки эозинофилов.

В норме в многослойном плоском эпителии пищевода имеются мастоциты (тучные клетки, аналоги базофилов в крови), лимфоциты и дендритные клетки. В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) эозинофилы находятся в собственной пластинке слизистой оболочки лишь в отделах, покрытых цилиндрическим эпителием.

Таким образом, пищевые и воздушные антигены являются неким пусковым фактором ЭоЭ, тогда как в основе его патогенеза, вероятнее всего, лежит генетически детер-

минированная 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.

С учетом накопленных к настоящему времени данных этиопатогенез ЭоЭ представляется следующим образом. 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 детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2-го типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3 [6].

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 IL-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге и выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода.

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая 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 за-

пускает каскад иммунологических реакций с участием IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, GM-CSF, TGF- β , TNF- α , MIP-1 α [15]. Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией IL-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фиброзо- и ангиогенез. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены LTC₄, LTD₄, LTT₄, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращений гладкомышечных клеток.

Также в результате действия эозинофильных медиаторов воспаления развивается фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, увеличивается высота ее сосочков, развивается гиперплазия базального слоя эпителия.

По некоторым данным, в результате дегрануляции эозинофилов возникают периодически повторяющиеся спазмы и контрактуры гладкой мускулатуры пищевода, начиная с его проксимального отдела и заканчивая дистальным. Эти спазмы приводят к ухудшению микроциркуляции и впоследствии к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода и прогрессированию субэпителиального фиброза, а в результате – к формированию стриктур пищевода. Явления склерозирования необратимо прогрессируют, усугубляя клиническое течение и ухудшая качество жизни больных. Согласно наблюдениям, стриктуры, связанные с ЭоЭ, более склонны к рецидиву, чем связанные с пептическими язвами при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Диагностика ЭоЭ

Первые согласованные рекомендации по диагностике ЭоЭ были опубликованы в 2007 г. [11]. В руководстве, опубликованном в 2007 г., подчеркивается, что ЭоЭ представляет собой клинико-морфологическое состояние. Это означает, что для постановки диагноза должны присутствовать как клинические, так и гистологические признаки заболевания и ни один из этих симптомов не следует интерпретировать по отдельности.

Для диагностики ЭоЭ необходимо наличие трех критериев:

1) симптомы нарушения функции пищевода (например, дисфагия, задержка пищи в пищеводе, изжога, боль в груди, отрыжка);

2) не менее 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении, по крайней мере, в одном биоптате;

3) исключение ГЭРБ в качестве причины эозинофилии пищевода на основании отсутствия ответа на лечение высокими дозами ингибиторов протонной помпы (ИПП) или отрицательных результатов рН-мониторинга пищевода [11].

С расширением знаний об ЭоЭ стала очевидной необходимость дополнения рекомендаций.

В частности, было признано наличие сложной взаимосвязи между ЭоЭ, ГЭРБ и эзофагеальной эозинофилией.

Обнаружено, что в некоторых случаях ЭоЭ и ГЭРБ могут присутствовать одновременно, и был описан новый феномен, названный ИПП-чувствительной эзофагеальной эозинофилией.

Для решения этих вопросов в 2011 г. были выпущены пересмотренные рекомендации. Три диагностических критерия ЭоЭ были оставлены, однако в них внесены некоторые изменения:

1) симптомы нарушения функции пищевода;

2) минимальное число эозинофилов не менее 15 в поле зрения при большом увеличении, с некоторыми исключениями;

3) эозинофилия, ограниченная слизистой оболочкой пищевода, с исключением других причин эзофагеальной эозинофилии, в т. ч. ИПП-чувствительной эзофагеальной эозинофилии [12].

В новых рекомендациях учтены недостатки, касающиеся обязательного исключения ГЭРБ, допускается некоторая гибкость в интерпретации гистологических данных и признается ИПП-чувствительная эзофагеальная эозинофилия в качестве новой нозологической формы [8].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место примерно в 20–30 % случаев [2]. 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. Поэтому гистологическое исследование является «золотым стандартом» в диагностике ЭоЭ.

Для получения корректных гистологических результатов разработаны специальные требования к биопсии.

Рекомендации по забору образцов ткани из пищевода для морфологического исследования при подозрении на ЭоЭ (табл. 1) [2]:

Эндоскопическое исследование нужно проводить после курса терапии ИПП (с целью исключения повреждающего воздействия соляной кислоты на результаты гистологического исследования).

Множественные биопсии (от 2 до 4 образцов) должны производиться не только из дистального, но, главным образом, из проксимального отдела пищевода.

Образцы ткани должны забираться не только из патологически измененных, но и из нормальных участков слизистой пищевода, желательнее брать биоптаты также из антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения других возможных причин эозинофилии (эозинофильный гастроэнтерит, болезнь Крона и другие заболевания, при которых эозинофильное поражение наблюдается за пределами пищевода).

Гистологическая картина ЭоЭ сопровождается неровностью поверхности эпителия и межклеточным отеком. Эозинофилы могут накапливаться в большом количестве, однако собственная пластинка и подлежащие ткани практически не инфильтрируются. Эозинофильные лейкоциты сосредотачиваются по ходу сосочков и в поверхностном слое. Глубокие слои при ЭоЭ остаются интактными, что позволяет исключить многие заболевания.

Диагностический алгоритм при подозрении на ЭоЭ [2]

	Особенности ЭоЭ	Стратегия
Клинические особенности	Эпизоды вклинения пищи в пищевод и дисфагия у взрослых. Нарушение глотания и ГЭРБ-подобные симптомы у детей	Высокие дозы ИПП в течение 2 месяцев для исключения ГЭРБ
Эндоскопические особенности	Вертикальные борозды, циркулярные кольца, стриктуры, эозинофильные микроабсцессы, эксудат	Множественные биопсии из проксимального и дистального участков пищевода. Биопсии из патологически измененных и нормальных участков слизистой. Биопсии из желудка и двенадцатиперстной кишки для проведения дифференциального диагноза с эозинофильным гастроэнтеритом (при ЭоЭ наблюдается изолированное поражение слизистой пищевода, без вовлечения в процесс других отделов ЖКТ)
Гистологические особенности	Эозинофильная инфильтрация, микроабсцессы, дегрануляция	Подсчет числа эозинофилов в нескольких образцах с наибольшей плотностью эозинофильной инфильтрации. Оценка других признаков (микроабсцессы, дегрануляция, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия)

Для этой патологии характерны гиперплазия базального слоя эпителия, увеличение высоты сосочков собственной пластинки и склероз последней. Специальные методы окраски и иммуногистохимические исследования позволяют увидеть немногочисленные Т-хелперы и лаброциты. Однако инфильтрат при ЭоЭ преимущественно эозинофильноклеточный.

Для стандартизации данных морфологического исследования выделены малые (неспецифичные) и большие (специфичные) эндоскопические признаки ЭоЭ. Наличие больших признаков является обязательным для установления диагноза, однако они не патогномоничны для ЭоЭ и не исключают других заболеваний.

Большие признаки:

Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (x400).

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.

Американской ассоциацией гастроэнтерологов были разработаны дифференциально-диагностические критерии ГЭРБ и ЭоЭ, согласно которым при рефлюкс-эзофагите в поле зрения могут наблюдаться 7–10 эозинофилов, при ЭоЭ – более 15. В отличие от ГЭРБ, эндоскопические признаки которой локализуются, как правило, в дистальных отделах пищевода, поражения при ЭоЭ занимают проксимальные отделы либо всю площадь пищевода.

Большое внимание уделяется также и лабораторной диагностике. В настоящее время продолжается исследовательская рабо-

та по выявлению специфических биомаркеров ЭоЭ, позволяющих провести дифференциальную диагностику и проконтролировать эффективность терапии без использования биопсии, что особенно актуально для больных бронхиальной астмой и для детей.

Во многих исследованиях было показано, что у пациентов с ЭоЭ по сравнению с контрольной группой повышен уровень некоторых цитокинов (например, эотаксин-1, -2, -3, эозинофильный нейротоксин, IL-4, IL-5, IL-13, эозинофильный катионный белок), однако патогномичных для этого заболевания признаков в периферической крови пока выявлено не было.

Принципы терапии ЭоЭ

Цель лечения ЭоЭ – уменьшение клинических симптомов и улучшение гистологической картины, а также коррекция или профилактика осложнений, таких как стриктуры пищевода или застревание пищи, которые могут привести к разрывам пищевода. В идеале целью лечения должно быть полное устранение клинических симптомов и нормализация гистологической картины с исчезновением эозинофилов из эпителия, но на практике степень клинического улучшения и гистологический ответ не всегда коррелируют друг с другом, и в разных клинических исследованиях используются разные показатели эффективности. В связи с этим уменьшение клинических симптомов и сокращение уровня эзофагеальной эозинофилии при минимальном числе побочных эффектов и влиянии на качество жизни представляются разумной стратегией до тех пор, пока не появится больше данных, на основании которых можно будет выработать более конкретные рекомендации. Согласно этой стратегии, как правило, требуется проведение эндоскопического исследования в динамике после первоначального курса терапии для оценки гистологического ответа.

Практический подход к диагностике и лечению ЭоЭ представлен на рисунке.

В целом существует три основных направления в лечении, которые часто называют «три D»: медикаментозная терапия (drugs), диета (diet) и дилатация пищевода (dilation) [8].

Диета.

В связи с тем, что пищевые аллергены могут принимать участие в патогенезе ЭоЭ у многих пациентов, их выявление и исключение, по-видимому, будут оказывать влияние непосредственно на причину ЭоЭ.

Диетическая терапия является очень эффективной у детей, приводя в большинстве случаев к купированию симптомов и нормализации гистологической картины.

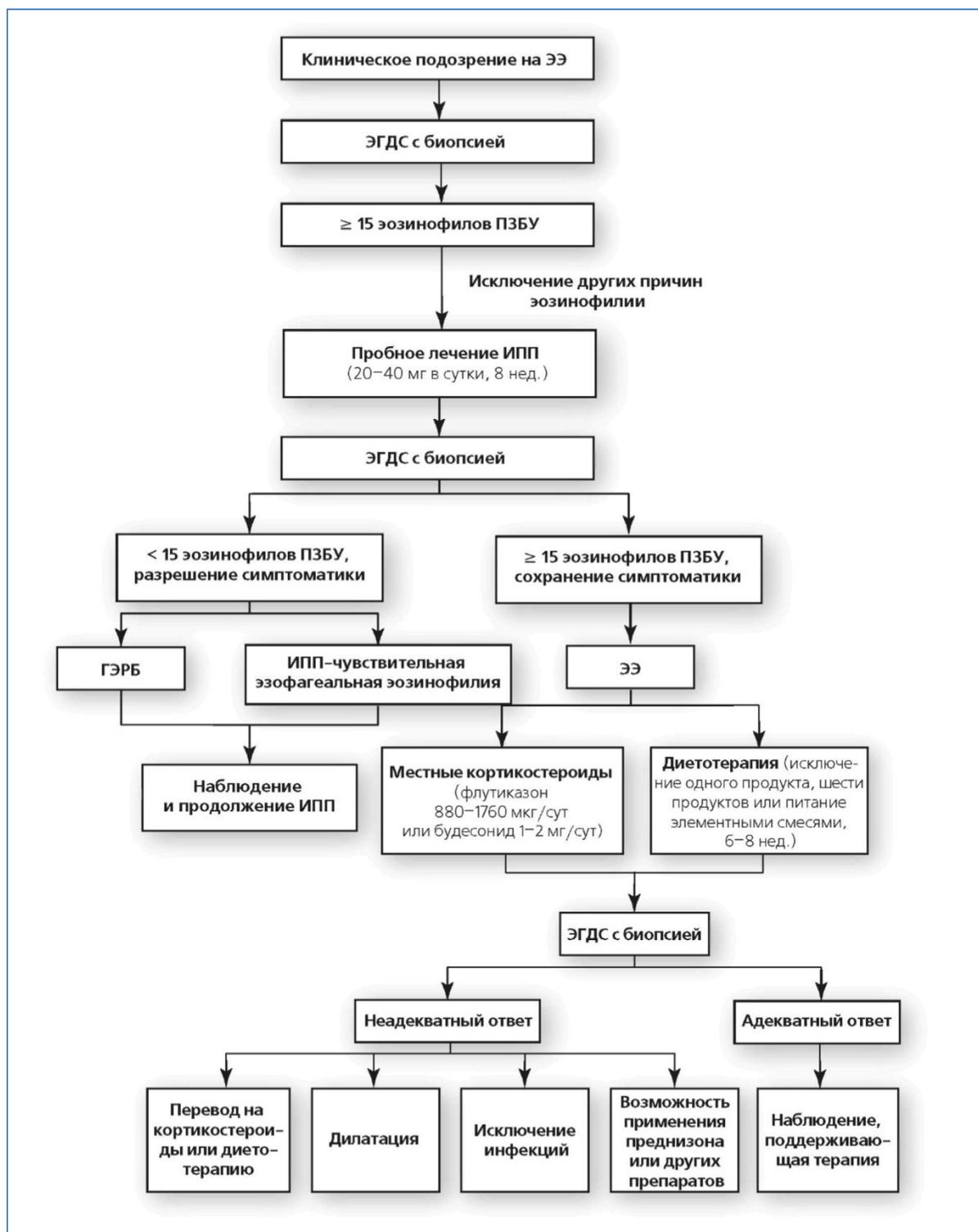
Таким образом, диета должна быть рекомендована всем детям с установленным диагнозом ЭоЭ. В отношении эффективности и необходимости диетических ограничений у взрослых не существует единой точки зрения. У 37 % взрослых пациентов диета неэффективна. Взрослым пациентам рекомендуется исключить из рациона субъективно плохо переносимые продукты, а также продукты, к которым была определена сенсibilизация по результатам кожных и серологических тестов.

На сегодняшний день доказана эффективность трех диетических режимов [2]:

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

Эмпирическая диета с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яйца, молоко, соя, орехи, пшеница, морепродукты). Гистологический ответ на применение этой диеты наблюдается в среднем у 74 % пациентов.

Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию у конкретного больного. Диета основывается на результатах аллергических тестирований (кожные пробы и определение сывороточного IgE). Положительный эффект удается достигнуть в 77 % случаев.



Примечание:

ЭЭ – эозинофильный эзофагит;

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия;

ПЗБУ – в поле зрения при большом увеличении;

ИПП – ингибиторы протонной помпы;

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Рис. Подход к диагностике и лечению ЭЭ [8]

Выбор подхода зависит от местной клинической практики, а также предпочтений, ресурсов и мотивации пациента и его семьи. Если пациент решает прибегнуть к диетотерапии, имеет смысл направить его к аллергологу, чтобы определить необходимость проведения тестирования на пищевые аллергены, выбрать метод тестирования, составить элиминационную диету и помочь в дальнейшем обратно ввести исключенные продукты в рацион, а также чтобы обеспечить пациенту наиболее полное обследование и лечение сопутствующих аллергических заболеваний. Однако, если применение элиминационной диеты не планируется и отсутствуют другие аллергические состояния, консультация аллерголога не требуется.

Элементные смеси, содержащие аминокислоты, основные углеводы и среднецепочечные триглицериды, являются безаллергенными. Доказана эффективность применения таких смесей для лечения ЭоЭ у детей. В первом сообщении об использовании этого подхода было продемонстрировано раннее улучшение или исчезновение клинических симптомов и эзофагеальной эозинофилии у детей [8]. В исследовании J. E. Markowitz, 2003, было обнаружено, что у 49 (96 %) детей произошло выраженное уменьшение симптомов и сокращение уровня эзофагеальной эозинофилии со средним временем до улучшения, равным всего 9 дням [10]. Такая высокая частота достижения ответа была впоследствии подтверждена в других крупных сериях случаев. Применение элементных смесей у взрослых с ЭоЭ изучалось только в одном небольшом исследовании. Частичный ответ был достигнут у 50 % больных, что, возможно, было обусловлено низкой приверженностью к лечению.

На практике применение диеты с элементными смесями может сопровождаться определенными трудностями. Элементные смеси дороги и неприятны на вкус. Может потребоваться их введение через зонд. Их применение связано со значительными ограничениями в диете, что может оказать суще-

ственное влияние на качество жизни. В связи с этим была разработана *диета с исключением шести продуктов* с целью повысить приверженность к лечению и его переносимость. Согласно этой диете, из рациона исключаются шесть наиболее значимых пищевых аллергенов: молоко, яйца, пшеница, соя, морепродукты и орехи. Впервые эта диета изучалась в рамках ретроспективного исследования A. F. Kagalwalla, 2006. При сравнении с элементными смесями обнаружена более высокая эффективность шестикомпонентной элиминационной диеты: у 74 % пациентов был достигнут гистологический ответ (≤ 10 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении), и у 95 % больных произошло уменьшение или исчезновение клинических симптомов [9]. Кроме того, эта диета приятнее на вкус, чем элементные смеси. Продолжение исследования в той же группе показало, что при обратном введении исключенных продуктов наиболее частым триггерным аллергеном было молоко, реже – пшеница, яйца и соя.

Еще один подход к диетотерапии представляет собой *диету с исключением конкретного продукта*, признанного аллергеном в результате тестирования. В исследовании J. M. Spergel, 2002, выполненном с использованием кожной скарификационной и кожной аппликационной проб, у 24 из 26 детей с ЭоЭ был достигнут полный или частичный ответ на терапию [18]. При этом наиболее частыми аллергенами, выявляемыми с помощью скарификационной пробы, были молоко и яйца, а с помощью аппликационной пробы – пшеница и соя. И хотя в дальнейших исследованиях была подтверждена эффективность этого подхода, частота достижения ответа в них была ближе к 55–75 % у детей и еще ниже у взрослых.

Медикаментозная терапия.

Ингибиторы протонной помпы.

Терапия ИПП уменьшает выраженность симптомов и приводит к нормализации гистологической картины у значительной части пациентов с эозинофилией пищевода. Таких

пациентов в дальнейшем можно исключить из группы больных ЭоЭ, так как в данном случае эозинофилия слизистой пищевода является следствием ГЭРБ, либо эозинофилии пищевода, отвечающей на лечение ИПП. Данная тактика позволит избежать назначения большей доле пациентов жестких диет и кортикостероидов.

При истинном ЭоЭ применение ИПП также входит в схему лечения, в связи с частым сочетанием ЭоЭ с ГЭРБ. Дозы, рекомендованные для лечения таких пациентов, составляют 20–40 мг (в зависимости от выбранного препарата) 1–2 раза в день в течение 8–12 недель или 1 мг/кг на 1 прием дважды в день 8–12 недель у детей [2].

Глюкокортикостероидные гормоны.

Высокая эффективность кортикостероидных гормонов в лечении ЭоЭ у взрослых и детей обусловлена их способностью значительно снижать синтез факторов роста эозинофилов (IL-5, GM-CSF) и хемоаттрактантов (эотаксин-3), а также индуцировать апоптоз эозинофилов.

Из фармакологических препаратов *топические кортикостероиды* составляют основу лечения ЭоЭ (табл. 2). Их стали применять в лечении таких пациентов с 1998 г. Подробнее всего изучены польза и эффективность флутиказона и будесонида, ограниченные данные имеются о результатах терапевтического эффекта циклесонида и мометазона.

Таблица 2

Формы топических кортикостероидов, используемые при лечении ЭоЭ

Название препарата	Форма назначения	Исследуемая популяция
Флутиказонапропионат	Дозированный аэрозольный ингалятор	Дети, взрослые
	Назальный спрей	Взрослые
Будесонид	Оральный вязкий будесонид [10 г сукралозы добавляют к 1 г небулыбудесонида (0,5 мг/2 мл)]	Дети, взрослые
	Проглатывание раствора небулыбудесонида	Подростки и взрослые
	С добавлением NeocateNutra	Дети
	Суспензия будесонида орально	
Циклесонид	Дозированный аэрозольный ингалятор	
Мометазон	Назальный спрей	Взрослые

Топические стероиды применяются у детей и взрослых для индукции ремиссии и для поддерживающей терапии. Топические стероиды хорошо переносятся и вызывают минимальные побочные эффекты, среди которых наиболее частыми являются кандидоз полости рта и пищевода, герпетическая инфекция.

Данные глюкокортикоиды первыми метаболизируются в печени, при этом оральная биодоступность флутиказона пропионата и мометазона фууроата составляет менее 1 %, а будесонида – 6–11 %. Развитие кандидоза связано с дозой и легко поддается лечению. Оценка надпочечниковой функции показывает, что эти лекарства не приводят к значительной супрессии надпочечников при использовании не более 3 месяцев.

Для индукции ремиссии назначается флутиказон в дозе 440–880 мкг дважды в день по схеме впрыск-глоток или будесонид (суспензия густая) 2 мг в день. После приема топических стероидов не рекомендуется принимать пищу и пить в течение 30 мин.

После успешного достижения ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия, так как отмена кортикостероидов влечет за собой рецидив заболевания у 88–94 % пациентов в течение 3–9 месяцев. С этой целью рекомендовано применение 0,25 мг будесонида 2 раза в день в течение 50 недель, что обеспечивает контроль над симптомами заболевания у 2/3 больных, поддержание гистологической ремиссии у половины больных (табл. 3).

Рекомендованные дозы кортикостероидов при ЭоЭ [2]

Препарат (индукция ремиссии)	Возраст
Топические кортикостероиды	
Флутиказон (впрыск-глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день
	Дети: 88–440 мкг от 2–4 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 веса, сужении пищевода, госпитализации)	
Преднизолон	1–2 мг/кг

Системные кортикостероиды, как правило, оставляют в качестве терапии второй линии в случаях неэффективности местных кортикостероидов или же используют в качестве терапии первой линии у пациентов с тяжелым течением заболевания, нарушениями питания либо пищевой непереносимостью, когда требуется достижение быстрого ответа или применение местных препаратов технически невозможно. Учитывая значительные побочные эффекты, длительное применение системных стероидов при ЭоЭ не рекомендовано.

Перспективные препараты.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов и стабилизаторы тучных клеток. В связи с предполагаемым участием иммунной системы в развитии ЭоЭ препараты для лечения аллергии представляются привлекательным методом лечения ЭоЭ, однако в настоящее время имеется мало данных, подтверждающих эффективность этого подхода. По этой причине монтелукаст не рекомендуется при ЭоЭ и используется в качестве терапии второй линии в отдельных случаях.

Несмотря на то, что тучным клеткам придается все большее значение в патогенезе ЭоЭ, исследования серии случаев показали, что такие стабилизаторы тучных клеток, как кромолин, неэффективны при ЭоЭ и поэтому не рекомендуются для рутинного использования.

Биологические препараты. По мере быстрого расширения знаний о патогенезе ЭоЭ были разработаны новые методы биологической терапии, действие которых направлено на основные звенья патогенеза ЭоЭ.

Наиболее серьезные исследования в этой области были проведены с применением антител к IL-5 (данный цитокин занимает центральное место в физиологии эозинофилов и патофизиологии ЭоЭ). В 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было зарегистрировано снижение уровня эозинофилии от небольшого до умеренного, однако цель лечения (полное исчезновение эозинофилии) достигнута не была. Более того, в наиболее крупном из исследований, в котором применялся препарат антител к IL-5 реслизумаб (Spergel J. M., 2012), улучшение симптомов было сходным в группах лечения и плацебо [16]. Эти препараты до сих пор считаются экспериментальными, в настоящее время коммерчески недоступны и не рекомендуются для рутинного применения при ЭоЭ.

Действие омализумаба (антитела к иммуноглобулину E) изучалось при ЭоЭ в связи с его эффективностью при других atopических заболеваниях, таких как бронхиальная астма и хроническая крапивница. В исследовании J. C. Fang, 2011, 16 пациентов получали омализумаб, а 14 – плацебо [5]. Через 16 недель не было обнаружено уменьшения уровня эозинофилии и выраженности клинических симптомов ни в группе лечения, ни в группе плацебо. Поэтому в настоящее время препарат не рекомендуется для применения при ЭоЭ.

В настоящее время идет активный поиск новых препаратов для лечения ЭоЭ. В процессе создания находятся такие моноклональные антитела, как антитела к IL-13 и антиэотаксин-3. Разрабатываются также улучшен-

ные лекарственные формы и более эффективные методы доставки кортикостероидов местного действия. Наконец, недавно было обнаружено, что препараты нового класса (антагонисты молекулы, гомологичной рецептору хемоаттрактанта, экспрессируемой на Th2-клетках, CRTH2) вызывают некоторое снижение уровня эзофагеальной эозинофилии [8]. Для оценки клинической эффективности этих препаратов требуется проведение дальнейших исследований.

Эндоскопическая дилатация.

Когда впервые этот метод был использован при ЭоЭ, во многих исследованиях был поднят важный вопрос относительно безопасности, что подтверждалось высокой частотой таких осложнений, как перфорация, разрыв пищевода и госпитализация по поводу боли в груди, возникшей после процедуры. С учетом этих результатов, а также хрупкости слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ в первых согласованных рекомендациях по ЭоЭ дилатацию пищевода предлагалось применять с осторожностью и только после базисной медикаментозной или диетотерапии.

Однако за последние несколько лет в ряде более крупных исследований был описан обширный опыт применения дилатации пищевода при ЭоЭ, опубликовано также два систематических обзора, посвященных дилатации пищевода у пациентов с ЭоЭ. Несмотря на то, что эти исследования были ретроспективными, в них проанализированы данные почти 500 пациентов, которым было выполнено около 1 тыс. процедур дилатации. В результате было зарегистрировано всего 3 случая перфорации пищевода. Этот показатель не отличается от частоты перфораций при стандартной эндоскопии у больных, не страдающих ЭоЭ. Кроме того, большинство перфораций, зарегистрированных на сегодня, были устранены без операции [8].

Помимо того, что этот метод более безопасен, чем считалось изначально (частота осложнений не превышает 1 %), он также эффективно уменьшает выраженность симп-

томов дисфагии (длительность положительного эффекта после процедуры составляет в среднем 2 года), даже несмотря на то, что он не оказывает влияния на лежащее в основе ЭоЭ эозинофильное воспаление.

В случае отсутствия стриктур тяжелой степени (когда самостоятельное глотание еще возможно) для окончательного решения вопроса о необходимости процедуры дилатации пациентам необходимо проводить предварительное медикаментозное лечение глюкокортикоидами на фоне обязательной диетотерапии. У пациентов со стриктурами 3-й степени рекомендуется проводить дилатацию пищевода сразу, без проведения предварительной терапии.

Использование дилатации пищевода как первичного и единственного метода лечения пациентов со стриктурами, развившимися на фоне ЭоЭ, без последующего применения глюкокортикостероидов не изучалось. Однако необходимо помнить, что, несмотря на значительное улучшение самочувствия пациента, эта процедура лишь способствует разрешению дисфагии, не оказывая какого-либо влияния на воспалительный процесс, лежащий в основе заболевания, в связи с чем назначение кортикостероидной и диетотерапии терапии на сегодняшний день признано обязательным.

После процедуры дилатации высока частота развития боли в грудной клетке, о чем пациент обязательно должен быть проинформирован.

Несмотря на невысокий риск развития осложнений, дилатация пищевода при ЭоЭ имеет свои сложности и требует особой осторожности, по сравнению с той же процедурой при пептических стриктурах. В настоящее время используются 2 метода дилатации пищевода: проводниковое бужирование и баллонная дилатация с введением баллона через инструментальный канал эндоскопа.

Наиболее предпочтительной методикой при ЭоЭ является *бужирование пищевода* [2]. При ЭоЭ стриктуры могут быть расположены в нескольких местах на протяжении пищевода, а иногда наблюдается диффузное

сужение просвета органа. Бужирование позволяет проводить дилатацию всего пищевода за один проход и тактильно ощутить сопротивление, а также обходится дешевле.

Баллонная дилатация также обладает некоторыми преимуществами (менее выраженная сдвигающая сила, возможность точно установить диаметр пищевода, четко визуализировать процесс дилатации, остановить процедуру при обнаружении нетрансмурального разрыва). Метод не требует повторного введения эндоскопа после увеличения размера дилататора. Практикуется пошаговая дилатация с расширением не более чем на 3 мм за один сеанс и постепенным достижением диаметра пищевода до 1,5–1,8 см.

Дилатация пищевода должна проводиться по строгим показаниям: при развитии осложнений (стриктуры, сужения пищевода) и после снижения активности воспаления по данным гистологического исследования.

Заключение

Патогенез ЭоЭ, а также методы его диагностики, лечения и профилактики находятся сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Несмотря на большое ко-

личество исследований, выполненных после 2000 г., в публикациях прослеживается «некоторая диагностическая неуверенность и терапевтическая растерянность» [14].

На основании приведенных данных можно сделать следующие выводы:

Несмотря на большое количество информации, научных публикаций и стандартизованные клинические рекомендации, недостаточная осведомленность клиницистов об ЭоЭ препятствует его полноценной диагностике и эффективному лечению.

Диагностику ЭоЭ следует проводить у всех пациентов с неуточненными или нечувствительными к лечению дисфагическими и диспепсическими расстройствами. Пристальное внимание следует уделять пациентам с отягощенным аллергоанамнезом, особенно страдающим бронхиальной астмой.

Алгоритм и частота эндоскопического исследования верхнего отдела ЖКТ и методология гистологического анализа биоптата должны быть объективно стандартизованы.

Определение специфических биомаркеров и «генотипирование» ЭоЭ может значительно помочь в дифференциальной диагностике данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин В. Т.* Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения / В. Т. Ивашкин // Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов. – 2012. – № 1. – С. 71–81.
2. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита* // Российская гастроэнтерологическая ассоциация. – М., 2013. – 28 с.
3. *Эозинофильный эзофагит при бронхиальной астме* / Л. М. Михалева [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 12. – С. 11–16.
4. *Allergy assessment in children with eosinophilic esophagitis* / J. M. RizoPascual [et al.] // *Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 21 (1). – P. 59–65.
5. *A pilot study of the treatment of eosinophilic esophagitis with omalizumab* / J. C. Fang [et al.] // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140. – P. S235.
6. *Blanchard, C.* Basics pathogenesis of eosinophilic esophagitis / C. Blanchard, E. Rothenberg // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 18, № 1. – P. 133–143.
7. *Correlation between eosinophilic esophagitis and aeroallergens* / F. Moawad [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 31. – P. 509–515.
8. *Dellon, E. S.* Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита / E. S. Dellon // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 92–106.
9. *Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis* / A. F. Kagalwalla [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4. – P. 1097–1102.
10. *Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents* / J. E. Markowitz [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 777–782.

11. *Eosinophilic* esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment / G. T. Furuta [et al.] // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 1342–1363.
12. *Eosinophilic* esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults / C. Liacouras [et al.] // *Allergy Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 128, № 1. – P. 3–20.
13. *Hirano I.* Eosinophilic esophagitis – What do we know after 15 years? / I. Hirano // Brief summary of AGA PG course. – 2010.
14. *Inter- and intraobserver reliability* and validation of a new method for determination of eosinophil counts in patients with esophageal eosinophilia / E. S. Dellon [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1940–1949.
15. *Mishra A.* Mechanism of eosinophilic esophagitis / A. Mishra // *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* – 2009. – № 29 (1). – P. 29–32.
16. *Reslizumab* in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / J. M. Spergel [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – P. 456–463.
17. *The pathophysiology* of eosinophilic esophagitis / M. Raheem [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2014. – Vol. 2. – P. 1–9.
18. *The use* of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis / J. M. Spergel [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 109. – P. 363–368.