УДК 616.248-06:616.329-002]-092:612.017.1]-091.8

Эозинофильный эзофагит у пациента с бронхиальной астмой

Л.М. МИХАЛЕВА[1], Т.Г. БАРХИНА[1], В.Е. ГОЛОВАНОВА[1], Н.Н. ЩЕГОЛЕВА[1], Н.А. ГРАЧЕВА[1], Е.В. ИВАНОВА[2]

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» РАМН; [2]ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва

Eosinophilic esophagitis in an asthmatic patient

L.M. MIKHALEVA[1], T.G. BARKHINA[1], V.E. GOLOVANOVA[1], N.N. SHCHEGOLEVA[1], N.A. GRACHEVA[1], E.V. IVANOVA[2]

[1]Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences; [2]N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Приведены результаты клинического и морфофункционального обследования пациента с эозинофильным эзофагитом, осложненным стенозом пищевода и выявленным на фоне контролируемой персистирующей бронхиальной астмы легкой степени тяжести и пищевой аллергии. Подтверждены патогномоничные для этого заболевания эндоскопические и морфологические диагностические критерии. Иммуногистохимическое исследование биоптатов слизистой оболочки пищевода выявило особенности состава клеточного инфильтрата, объясняющие раннее развитие фиброза и позволяющие отнести эозинофильный эзофагит к особым иммунокомплексным заболеваниям.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, бронхиальная астма, иммуногистохимия.

The paper contains the results of clinical and morphofunctional examinations of a patient with eosinophilic esophagitis complicated by esophageal stenosis and detected in the presence of controlled mild persistent asthma and food allergy. The endoscopic and morphological diagnostic criteria pathognomonic for this disease have been confirmed. The immunohistochemical study of esophageal mucosal biopsy specimens revealed the specific features of the composition of an infiltrate, which account for the early development of fibrosis and permit eosinophilic esophagitis to be referred to as special immunocompetent diseases.

Key words: eosinophilic esophagitis, asthma, immunohistochemistry.

Эозинофильный эзофагит — хроническое иммунное антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией и подэпителиальным склерозом и клинически проявляющееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода [5, 7, 13]. Он может считаться самостоятельной нозологией, так как характерный воспалительный процесс не распространяется на другие отделы пищеварительной системы [15], и часто ассоциируется с аллергическими заболеваниями: среди взрослых пациентов такое сочетание наблюдается, по данным литературы, от 28 до 86%, а в педиатрической практике — от 42 до 93% [2, 3, 10]. При бронхиальной астме эозинофильный эзофагит встречается довольно часто, примерно у 40% обследуемых, и, с другой стороны, у 30% больных с эозинофильным эзофагитом обнаруживается бронхиальная астма [8, 14]. В ряде публикаций [8, 15] прослеживается сезонность дебютов и обострений этого заболевания, что свидетельствует о потенциальной роли аэроаллергенов в патогенезе эозинофильного эзофагита, а также возможность перекрестной сенсибилизации к пищевым и аэроаллергенам. Эозинофильный эзофагит не имеет четких критериев эндоскопической диагностики, однако существует ряд признаков, позволяющих заподозрить эту патологию: фиксированные пищеводные кольца (иногда называемые гофрированными кольцами, или trachealization), множественные продольные борозды, переходные кольца пищевода (иногда называемые кошачьими складками, или felinization), белесые наложения в проксимальном отделе пищевода, отек, сужения, высокая травматичность слизистой оболочки [9]. Однако у 25—50% пациентов с эозинофильным эзофагитом эндоскопическая картина соответствует норме. Вследствие недостоверности макроскопических признаков эозинофильного эзофагита без биопсии судить даже о начальной диагностике этого заболевания не представляется возможным. Морфологически данная патология проявляется интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки с формированием эозинофильных микроабсцессов, дегрануляцией эозинофилов, сопровождающейся отеком, атрофией, подэпителиальным фиброзом. Большинство авторов [6, 11] соглашаются, что количество эозинофилов более 20 в поле зрения является диагностическим критерием. Некоторые исследователи [12] считают, что нижней границей являются 15 эозинофилов, хотя сам факт эозинофилии не несет доказанного биологического значения и может быть проявлением различных относящихся к пищеводу заболеваний и симптомов. При этом недостаточная осведомленность как исследователей, так и клиницистов об эозинофильном эзофагите препятствует его полноценной диагностике и эффективному лечению [1]. В настоящее время во многих странах продолжается исследовательская работа по определению четких диагностических критериев эозинофильного эзофагита и выявлению специфических биомаркеров, позволяющих провести дифференциальную диагностику и проконтролировать эффективность терапии без использования биопсии, что особенно актуально для пациентов с бронхиальной астмой.

В Городской клинической больнице №31 Департамента здравоохранения Москвы нами обследован пациент *Д.*, 23 лет, который обратился в экстренном порядке с жалобами на ощущение инородного тела в пищеводе и острую дисфагию, возникшие повторно в течение 2 мес. В анамнезе пищевая аллергия с 6 мес, с 2 лет контролируемая персистирующая бронхиальная астма легкой степени тяжести, в базовой терапии — серетид-мультидиск, использование нерегулярное из-за недостаточной приверженности пациента к лечению, диету не соблюдает.

© Коллектив авторов, 2012

Михалева Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клинической морфологии; 117418 Москва, ул. Цюрупы, д. 3; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

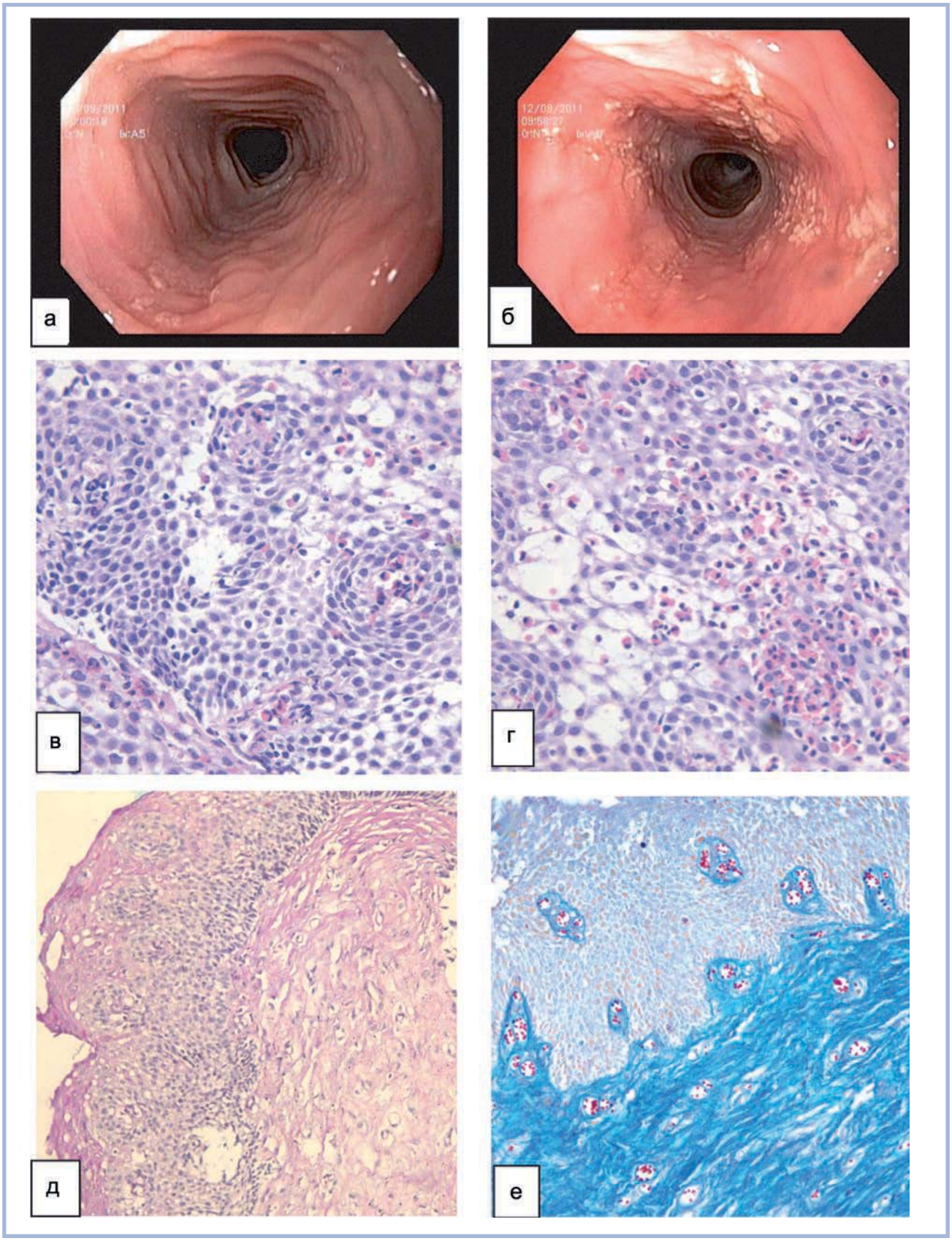


Рис. 1. **Макроскопические и микроскопические диагностические признаки эозинофильного эзофагита.**
а — циркулярные кольца — трахееподобный «кошачий» пищевод; б — эозинофильные абсцессы и экссудат; в — интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки проксимального отдела пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; г — формирование эозинофильных микроабсцессов. Окраска гематоксилином и эозином. ×360; д — снижение продукции слизи. ШИК-реакция. ×240; е — подэпителиальный фиброз. Окраска по Маллори. ×240.

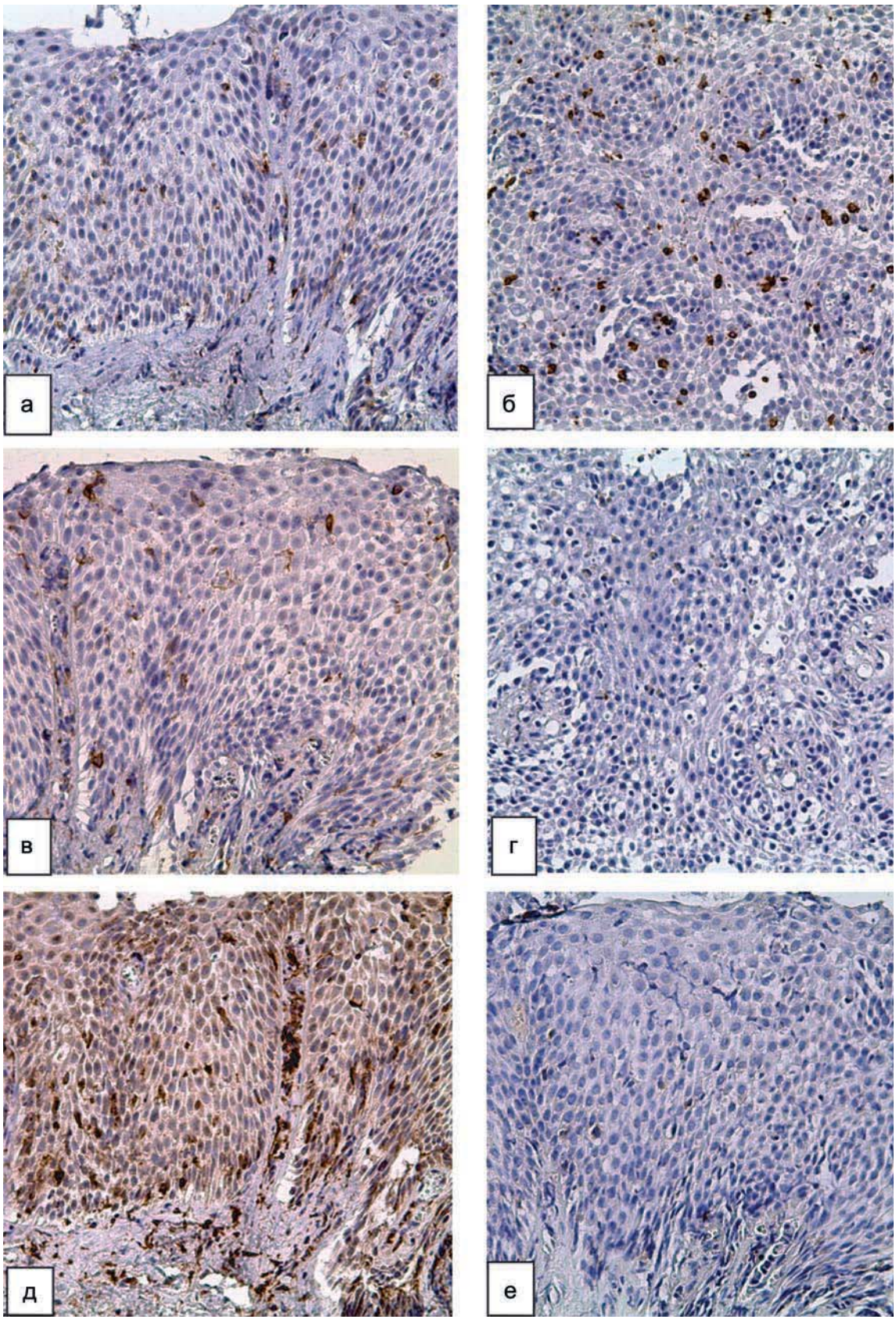


Рис. 2. **Результаты иммуногистохимического исследования клеточного состава инфильтрата слизистой оболочки пищевода. ×240.**

а — моноклональные антитела к CD4 (Т-хелперы); б — к CD8 (Т-супрессоры); в — к CD16 (натуральные киллеры); г — к CD20 (В-лимфоциты); д — к CD68 (макрофаги); е — к CD117 (тучные клетки).

При осмотре состояние удовлетворительное, по органам и системам без патологии. При скрининговом обследовании отмечено: гиперэозинофилия — 9%, гипериммуноглобулинемия Е — 525 МЕ/мл. Пациенту проведена эзофагоскопия с анестезиологическим пособием с биопсией из проксимального и дистального отделов пищевода. При эндоскопии в проксимальном отделе пищевода наблюдались вертикальные борозды, циркулярные кольца — трахееподобный «кошачий» пищевод **(рис. 1, а)**, дистальное сужение пищевода до 6—7 мм, эозинофильные абсцессы и экссудат **(рис. 1, б)**.

Клинический диагноз: основное заболевание — эозинофильный эзофагит; фоновое заболевание — контролируемая персистирующая бронхиальная астма легкой степени тяжести, ремиссия; пищевая аллергия. Осложнение: стеноз пищевода.

На фоне лечения в стационаре серетидом 500 мг 3 раза в день, кларитином 10 мг 1 таблетка в день, нольпазой 20 мг 2 раза в день и соблюдения гипоаллергенной диеты отмечалось временное купирование симптомов дисфагии.

Назначенное после выписки лечение будесонидом и нольпазой пациент не проводил, отмечал периодические эпизоды дисфагии.

Морфологическое исследование биоптатов было выполнено с использованием окраски гематоксилином и эозином, окраски по Маллори и проведением ШИК-реакции. После окрашивания срезы были изучены под световым бинокулярным микроскопом DLMB с цифровой камерой и анализатором изображения (Leica). Выявлена интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки проксимального отдела пищевода (от 15 до 55 в поле зрения) **(рис. 1, в)** с формированием эозинофильных микроабсцессов **(рис. 1, г)**, дегрануляцией эозинофильных лейкоцитов, сопровождающаяся отеком слизистой оболочки, атрофией эпителия, снижением продукции слизи **(рис. 1, д)**, подэпителиальным фиброзом **(рис. 1, е)**.

Для дифференцировки клеточного состава воспалительного инфильтрата проведено иммуногистохимическое исследование с использованием следующих антител к антигенам человека **(рис. 2, а—е)**: моноклональные антитела к CD4 (Т-хелперы), к CD8 (Т-супрессоры), к CD16 (натуральные киллеры), к CD20 (В-лимфоциты), к CD68 (макрофаги), к CD117 (тучные клетки).

Выявлено, что интраэпителиальный инфильтрат выполнен в основном макрофагами, которые в большом количестве также наблюдались в зонах фиброза, подэпителиально и периваскулярно. Возможно, именно стимулирующее влияние макрофагов на фибробласты лежит в основе раннего формирования стриктур и стенозов пищевода при эозинофильном эзофагите. В умеренном количестве в составе инфильтрата и в зонах фиброза обнаружены Т-хелперы, Т-супрессоры и «натуральные киллеры», причем отношение Т-х/Т-с, по данным морфометрии, значительно меньше 1, что свидетельствует о декомпенсированном течении воспалительного процесса. Единичные В-лимфоциты и дегранулированные тучные клетки наблюдались в составе интраэпителиального инфильтрата и отсутствовали в зонах фиброза и подэпителиально, т.е. гиперергический компонент воспалительной реакции отсутствовал, и тогда остаются неясными хемотаксические факторы, вызывающие скопление эозинофильных лейкоцитов и макрофагов.

Таким образом, результаты нашего наблюдения, с одной стороны, подтвердили имеющиеся на данный момент критерии диагностики эозинофильного эзофагита [4, 6], с другой стороны, обнаружили качественные и количественные особенности клеточного инфильтрата, не характерные ни для аллергического, ни для неспецифического воспалительного процесса. Это позволяет предположить наличие особого, возможно, иммунокомплексного механизма воспаления, лежащего в основе патогенеза эозинофильного эзофагита, изучение которого позволит оптимизировать тактику лечения этих, пока проблемных, пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Boyce J.A., Assa'ad A., Burks A.W. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1105—1118.
2. *Chehade M., Aceves S.S.* Food allergy and eosinophilic esophagitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 231—237.
3. *Dalby K., Nielsen R.G, Kruse-Andersen S. et al.* Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010; 51: 3: 280—282.
4. *Dellon E.S., Gibbs W.B., Fritchie K.J. et al.* Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 12: 1305—1313.
5. *Dellon E.S., Fritchie K.J., Rubinas T.C. et al.* Inter- and intraobserver reliability and validation of a new method for determination of eosinophil counts in patients with esophageal eosinophilia. Dig Dis Sci 2010; 55: 1940—1949.
6. *Lee S., de Boer W.B., Naran A. et al.* More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. J Clin Pathol 2010; 63: 644—647.
7. *Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 1: 3—20.
8. *Moawad F.J., Veerappan G.R., Lake J.M. et al.* Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 509—515.
9. *Pasha S.F., DiBaise J.K., Kim J.P. et al.* Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. Dis Esophagus 2007; 20: 4: 311—319.
10. *Prasad G.A., Alexander J.A., Schleck C.D. et al.* Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1055—1061.
11. *Protheroe C., Woodruff S.A., de Petris G. et al.* A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 749—755.
12. *Rodrigo S., Abboud G., Meester S.R. et al.* High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. Am J Gastroenterol 2008; 103: 435—442.
13. *Rothenberg M.E.* Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2009; 137: 1238—1249.
14. *Shirai T., Komiyama A., Hayakawa H. et al.* Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses. Intern Med 2009; 48: 15: 1315—1321.
15. *Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Beausoleil J.L. et al.* 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 48: 30—36.

Поступила 05.03.2012