

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Л. М. Михалева, Т. Г. Бархина, В. Е. Голованова, Н. Н. Щеголева, Н. А. Грачева

ФГБУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН, Москва

В клинической практике часто можно наблюдать сочетание бронхиальной астмы с патологией желудочно-кишечного тракта, которая в своих проявлениях может быть чрезвычайно многообразной, а заболеваниями желудка и пищевода придается большое значение в возникновении обострений бронхиальной астмы. Распространенность аллергических заболеваний в последние годы приобретает угрожающий характер. Особого внимания заслуживает эозинофильный эзофагит, гистологические критерии которого в отличие от клинических четко определены. Эозинофильный эзофагит является самостоятельной нозологической формой: это хроническое, иммунное, антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией и клинически проявляющееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, сходными с проявлениями гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, но не отвечающими на антирефлюксную и антацидную терапию. Несмотря на накопленные научные факты в этой области, многие частные и особенно практические вопросы остаются неизученными. При этом недостаточная осведомленность клиницистов об этом заболевании препятствует ее полноценной диагностике и эффективному лечению. С целью пересмотра и оптимизации разработанных ранее алгоритмов диагностики и лечения эозинофильного эзофагита из специалистов Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии и Общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания в 2010 г. была создана междисциплинарная группа экспертов. Результаты работы этой группы, а также последние данные литературы по вопросам изучения эозинофильного эзофагита приведены в настоящем обзоре.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, бронхиальная астма, атопия, дисфагия, интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация, подэпителиальный фиброз

EOSINOPHILIC OESOPHAGITIS IN BRONCHIAL ASTHMA

L.M. Mikhaleva, T.G. Barkhina, V.V. Golovanova, N.N. Shchegoleva, N.A. Gracheva

Research Institute of Human Morphology

Combination of bronchial asthma and gastrointestinal pathology is frequently encountered in clinical practice. Clinical symptoms of this condition are highly diversified and gastrointestinal diseases play an important role in exacerbation of bronchial asthma. The prevalence of allergic diseases has recently become rampant. Eosinophilic oesophagitis is worth of special attention because its histological criteria, unlike clinical ones, are well defined. They include chronic immune antigen-mediated inflammatory oesophageal disease with pronounced intraepithelial eosinophilic infiltration and clinical symptoms resulting from oesophageal dysfunction that resemble manifestations of gastroesophageal reflux disease but fail to respond to antireflux and antacid therapy. Many specific and practical aspects of the problem remain to be elucidated. The poor awareness of clinicians of this disease hampers its adequate diagnostics and treatment. In order to revise and optimize the former diagnostic and therapeutic algorithm, an interdisciplinary expert group was set up in 2010 constituted by specialists of the American College of Gastroenterology, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, and Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Results of the work of this group together with the literature data on eosinophilic esophagitis are discussed in the present review.

Key words: eosinophilic esophagitis, bronchial asthma, atopia, dysphagia, intraepithelial eosinophilic infiltration, subepithelial fibrosis

Разностороннее изучение рядом авторов эзофагогастроудоденальной зоны при бронхиальной астме приводит к неутешительным выводам: высока частота воспалительного и аллергического поражения органов пищеварительного тракта, особенно его верхних отделов [1—4]. Клинические проявления, указывающие на вовлечение эзофагогастроудоденальной зоны в патологический процесс, встречаются примерно у 70—90 % больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести и характеризуются преимущественно наличием дисфагического и диспепсического синдромов. Как правило, сочетанное течение аллергической патологии органов дыхания и желудочно-кишечного тракта имеет взаимоотношающийся характер, в связи с чем разрабатываются способы прогнозирования риска развития воспалительных процессов верхних отделов пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой и разрабатываются алгоритмы гастроэнтерологического обследования этих пациентов [5, 6]. При этом ряд авторов отмечают несоответствие слабовыраженных клинических симптомов и серьезность структурно-функциональных нарушений, выявляемых во время эзофагогастроудоденоскопии и при биопсии [7—9].

Особого внимания среди заболеваний эзофагогастроудоденальной зоны заслуживает эозинофильный эзофагит, признанный самостоятельной нозологической формой с 2007 г. после опубликования «Клинических согласованных рекомендаций» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы. Патогенез эозинофильного эзофагита, а также методы его диагностики, лечения и профилактики находятся и сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Несмотря на большое количество исследований, выполненных после 2007 г. и использовавших «Клинические согласованные рекомендации», в публикациях прослеживалась «некоторая диагностическая неуверенность и терапевтическая растерянность», таким образом, назрела необходимость пересмотра и оптимизации разработанных ранее алгоритмов диагностики и лечения эозинофильного эзофагита [10, 11].

Из специалистов Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии и Общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания в 2010 г. была создана междисциплинарная группа экспертов, работа которых преследовала следующие цели:

- обеспечить ясность определения, спецификации, клинического представления, гистологии и диагностического тестирования эозинофильного эзофагита;

- сформулировать патогномичные для эозинофильного эзофагита клинические и гистологические особенности и биомаркеры;

- определить различные фенотипы болезни;

- оценить, какие алергологические тесты и симптомы имеют прямое отношение к выявлению причин болезни;

- рассмотреть, переоценить, и обеспечить рекомендации по диетическому и медикаментозному лечению;

- рассмотреть органические нарушения проходимости пищевода, связанные с течением эозинофильного эзофагита.

Так, согласно последним соглашениям, принятым в 2010 г. вышеупомянутой междисциплинарной группой экспертов, эозинофильный эзофагит — это хроническое, иммунное, антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией и клинически проявляющееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, сходными с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), но не отвечающими на антирефлюксную и антацидную терапию [12].

Эозинофильный эзофагит может считаться самостоятельной нозологической формой, так как характерный воспалительный процесс не распространяется на другие отделы пищеварительной системы [13, 14] в отличие от эозинофильного гастроэнтерита или эозинофильного колита.

Эпидемиология эозинофильного эзофагита находится на стадии изучения, так как число наблюдений среди взрослого населения невелико, большинство публикаций до 2007 г. относится к педиатрической практике [15, 16]. Соотношение мужчин и женщин среди пациентов, по данным литературы, составляет 3:1. Возникает это заболевание в любом возрасте [17—19]. Распространенность аллергического ринита, бронхиальной астмы и экземы у больных эозинофильным эзофагитом оценивается в диапазоне от 40 до 75%. Согласно некоторым наблюдениям, при бронхиальной астме эозинофильный эзофагит встречается довольно часто, примерно у 40% обследуемых; вместе с тем у 30% больных эозинофильным эзофагитом обнаруживается бронхиальная астма [20—22]. Около 35—45% больных эозинофильным эзофагитом имеют семейный анамнез пищевой аллергии или бронхиальной астмы. Некоторые авторы отмечают большую частоту случаев эозинофильного эзофагита при аспирилиндуцированной астме, расценивая тем самым непереносимость нестероидных противовоспалительных средств как повышенный риск развития этого заболевания [1, 23, 24].

Этиология и патогенез развития эозинофильного эзофагита изучаются многими авторами [25—27], но до настоящего времени многие вопросы остаются открытыми [14, 28]. Это заболевание ассоциируется с аллергическими процессами: среди взрослых пациентов такое сочетание, по данным литературы, встречается с частотой от 28 до 86%, а в педиатрической практике — от 42 до 93% [29, 30]. В некоторых публикациях сообщается о сочетании атопических заболеваний и эозинофильного эзофагита в 50—70% наблюдений [31]. Отмечается роль аэроаллергенов [32, 33] и пищевых аллергенов [34, 35], которая не всегда определяется кожным тестированием [36]. Чаще кожным пробам предпочитают более точный анализ на определение специфических иммуноглобулинов (Ig) класса E, уровень которых оказывается повышенным у больных с эозинофильным эзофагитом даже без проявлений какой-либо аллергии [37, 38]. В литературе оценивают частоту IgE-опосредованной гиперчув-

ствительности немедленного типа у больных с эозинофильным эзофагитом в диапазоне от 25 до 48% [30, 39]. В ряде публикаций прослеживается сезонность дебютов и обострений этого заболевания, что свидетельствует о потенциальной роли аэроаллергенов в патогенезе эозинофильного эзофагита, а также возможность перекрестной сенсибилизации к пищевым аллергенам и аэроаллергенам [14, 32, 33]. Таким образом, любые проявления аллергии могут служить прогностическим фактором для пациентов с эозинофильным эзофагитом. Результаты экспериментальных работ по изучению бытовых аллергенов, вызывающих эозинофильное воспаление пищевода, а также накопленные клинические данные о роли тучных клеток, макрофагов, интерлейкинов 13, 5, IgE, а также результаты исследования процессов ремоделирования пищевода свидетельствуют о патогенетической близости эозинофильного эзофагита и бронхиальной астмы [40—43].

Патогенетическая роль самих эозинофилов в настоящее время дискутируется. Как известно, эозинофилы осуществляют свое воздействие через выделяемые ими при дегрануляции медиаторы воспаления (лейкотриены, простагландины), а также путем образования свободных радикалов и пероксидазы [44]. В результате развивается фиброз собственной пластинки слизистой оболочки, увеличивается высота ее сосочков, развивается гиперплазия базального слоя эпителия. По данным ряда авторов, в результате дегрануляции эозинофилов возникают периодически повторяющиеся спазмы и контрактуры гладкой мускулатуры пищевода начиная с его проксимального отдела. Эти спазмы приводят к ухудшению микроциркуляции и впоследствии к нарушению структуры и функции многослойного плоского эпителия пищевода и прогрессированию субэпителиального фиброза, а в итоге — к формированию стриктур пищевода. Явления склерозирования необратимо прогрессируют, усугубляя клиническое течение и ухудшая качество жизни больных [45, 46]. Согласно наблюдениям, стриктуры, связанные с эозинофильным эзофагитом, более склонны к рецидиву, чем связанные с пептическими язвами при ГЭРБ.

В ряде публикаций пролеживается связь ГЭРБ и эозинофильного эзофагита [47, 48], хотя четкая этиологическая связь этих процессов доказана не была. Кроме того, неоднозначно расценивается роль хеликобактерной инфекции в развитии эозинофильного эзофагита и аллергических заболеваний [49—52].

Клинически эозинофильный эзофагит может проявляться дисфагией, рвотой, абдоминальной болью, болью в груди при глотании, диспепсией, ощущением инородного тела в пищеводе, изжогой при нормальных значениях pH, регургитацией, может приводить к анемии, уменьшению массы тела и другим тяжелым последствиям, усугубляя течение многих хронических заболеваний [53, 54]. Особое внимание следует уделять детям, которые приспособляются и привыкают к дисфункции пищевода, что затрудняет сбор анамнеза, выявление жалоб и клинических симптомов. Также у детей детальное обследование имеет важное значение для оценки параметров роста и питания, которые могут быть нарушены под влиянием дисфункции пищевода или могут быть последствиями терапии, которая включает тяжелые диетические ограничения [55, 56].

Осложнениями эозинофильного эзофагита на данный момент признаны стриктуры пищевода, уменьшение просвета пищевода, обструкция пищевода пищей, перфорация стенки пищевода. Правильному пониманию и оценке распространенности осложнений, однако, мешает отсутствие единых определений этих состояний, диагностических принципов и стандартов лечения [57, 58]. По данным литературы, частота стриктуры пищевода у пациентов с эозинофильным эзофагитом составляет

от 11 до 31% [59, 60], сужения просвета целого отдела пищевода или значительного его участка — 10% [61], обструкции пищевода пищей — от 30 до 55% [62, 63], перфорации стенки пищевода — от 1 до 3,5% [64—66].

Диагностика эозинофильного эзофагита разрабатывается и оптимизируется до настоящего времени. По результатам исследований в периферической крови гиперэозинофилия у взрослых и детей, страдающих этим заболеванием, коррелирует с интраэпителиальной эозинофилией слизистой оболочки пищевода, и оба симптома регрессируют при адекватной кортикостероидной терапии [67].

Несколько исследований направлено на выявление потенциальных биомаркеров эозинофильного эзофагита в периферической крови. У пациентов повышен уровень интерлейкинов 5, 13, 15, 45, 51, 52, IgE, эотаксина-3, фактора роста фибробластов по сравнению с контрольной группой, однако патогномичных для этого заболевания признаков в периферической крови пока не выявлено [68, 69].

Проведение специфического IgE-тестирования и кожного тестирования на пищевые аллергены и аэроаллергены является информативным в прогностическом плане и для подбора некоторых методов лечения: элиминационной диеты, сезонных ограничений, проведения антигенспецифической иммунотерапии [70, 71].

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 [72, 73]. У 25—50% пациентов с эозинофильным эзофагитом эндоскопическая картина соответствует норме. Новые данные свидетельствуют о потенциальной роли эндоскопического ультразвукового исследования, которое в половине наблюдений позволяет выявить круговые асимметричные утолщения собственной мышечной пластинки слизистой оболочки, характерные именно для эозинофильного эзофагита [74].

Рентгеноконтрастное исследование пищевода позволяет выявить стриктуры в 55—70% наблюдений, множественные кольцевидные вдавления — в 50%.

Хорошо разработаны методы исследований, касающихся рН-метрии и мониторинга рН у пациентов с эозинофильным эзофагитом и ГЭРБ у взрослых [75, 76]. Анализ дисфункции пищевода может предоставить важную информацию для мониторинга прогрессирования заболевания или оценки терапевтического эффекта [77, 78]. По данным литературы, длительное амбулаторное мониторирование моторики пищевода может обеспечить оптимальное понимание динамики патологического процесса [79, 80].

Учитывая недостоверность макроскопических признаков эозинофильного эзофагита, без биопсии говорить даже о начальной диагностике эозинофильного эзофагита не представляется возможным. Биоптат необходимо брать из проксимального и дистального отделов пищевода в количестве не менее трех кусочков из каждого отдела; при этом он должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки [10, 46, 58]. Диагностические патолого-анатомические критерии эозинофильного эзофагита четко определены и применяются в клинике. Морфологически эта патология проявляется интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки с формированием эозинофильных микроабсцессов, с де-

грануляцией эозинофилов, сопровождающейся отеком, атрофией, подэпителиальным фиброзом. Большинство авторов соглашаются с тем, что количество эозинофилов более 20 в поле зрения является диагностическим критерием [81, 82]. Некоторые исследователи считают нижней границей нормы 15 эозинофилов в поле зрения, хотя сам факт эозинофилии не несет доказанного биологического значения и может быть проявлением различных относящихся к пищеводу заболеваний и симптомов [83, 84]. Концентрация эозинофильного катионного белка не коррелировала с числом тканевых эозинофилов, хотя его уровень уменьшался после эффективной терапии.

В настоящее время 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 больших бронхиальной астмой.

Дифференциальная диагностика эозинофильного эзофагита проводится с ГЭРБ, ахалазией кардии, эозинофильным гастроэнтеритом, стриктурами пищевода разной этиологии. Она основана на анализе сочетания нескольких характерных для эозинофильного эзофагита признаков, так как патогномичных для этого заболевания биомаркеров до сих пор не выявлено [53, 75].

Проводимая терапия далеко не всегда оказывается эффективной, а результат — продолжительным в связи с недостаточно изученным патогенезом заболевания и методами воздействия на него [11, 85, 86].

Согласно результатам последних исследований, использование антагонистов рецепторов лейкотриена, стабилизаторов тучных клеток и иммунодепрессантов при лечении эозинофильного эзофагита не рекомендуется [71], поскольку потенциальный риск побочных эффектов превосходит ожидаемую пользу от терапии.

Использование антисекреторной и антирефлюксной терапии при эозинофильном эзофагите до настоящего времени дискутируется, поскольку даже в отсутствие патологического рефлюкса возможна повышенная чувствительность слизистой оболочки пищевода к соляной кислоте. Считается, что использование ингибиторов протонной помпы может значительно облегчить симптомы, связанные со вторичным рефлюксом и гиперчувствительностью слизистой оболочки, но оно неэффективно в качестве первичного лечения больных эозинофильным эзофагитом [87, 88].

Данные литературы показывают, что использование диетической терапии приводит в ряде случаев к почти полному разрешению клинических и гистологических нарушений [35, 89]. Свою эффективность доказали следующие схемы: строгое использование основных аминокислотных формул; диетические ограничения, основанные на результатах комплексного аллергологического тестирования; диета, основанная на устранении наиболее вероятных пищевых аллергенов. Строгая элиминационная диета была бы оптимальным подходом к лечению, если бы не крайняя сложность выявления аллергена, ответственного за заболевание. Также отмечается частая субъективная непереносимость гипоаллергенной аминокислотной диеты, в связи с чем приходится использовать назогастральный зонд.

Актуальность использования кортикостероидов подтверждается многими исследованиями как среди взрослых, так и детей в качестве первичной или поддерживающей терапии [89—91].

Вид и продолжительность стероидной терапии зависят от тяжести заболевания, образа жизни пациента, способности пациента продолжать лечение. Отмечается положительная динамика: уменьшение симптомов

дисфагии, уменьшение частоты обструкции пищевода пищей и других осложнений. На микроскопическом уровне наблюдается уменьшение числа эозинофильных лейкоцитов в эпителии слизистой оболочки пищевода, исчезновение эозинофильных микроабсцессов, уменьшение выраженности подэпителиального фиброза [92, 93].

На стадии изучения находятся такие методы лечения эозинофильного эзофагита, как использование моноклональных антител (антиинтерлейкины 5, 13 и антиэотаксин), антигенспецифическая иммунотерапия.

Заключение

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

Сведения об авторах:

ФГБУ Научно-исследовательский институт морфологии человека РАН, Москва

Лаборатория клинической морфологии

Михалева Людмила Михайловна — д-р мед. наук, проф., руководитель лаборатории; e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Щеголева Наталья Николаевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории.

Грачева Наталия Александровна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории.

Группа клеточных взаимодействий

Бархина Татьяна Григорьевна — д-р мед. наук, проф., руководитель группы.

Голованова Валентина Евгеньевна — науч. сотрудник группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова Е. С., Нуртдинова Г. М., Кучер О. И и др. Заболевания органов пищеварения у больных бронхиальной астмой. *Фундамент. исслед.* 2010; 1: 36—40.
2. Кириллов С. М., Кириллов М. М. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой: сравнительный анализ. *Пульмонология* 2010; 5: 85—89.
3. Charles W.D., Rothenberg M.E. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID). *Curr. Opin. Immunol.* 2008; 20 (6): 703—708.
4. Fullerton D., Britton J. R., Lewis S. A. et al. Helicobacter pylori and lung function, asthma, atopy and allergic disease — a population-based cross-sectional study in adults. *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38 (2): 419—426.
5. Шматок М. И. Интегральная оценка развития риска патологии гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. *Информатика и системы управл.* 2008; 2 (16): 184—185.
6. Кириллов С. М., Кириллов М. М., Минченко И. И. и др. Патология пищеварительной системы у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестн. новых мед. технол.* 2007; 3: 121—123.
7. Scott P., Putnam P., Collins M., Rothenberg M. E. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48 (2): 152—160.
8. Rothenberg M. E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 11—28.
9. Pires G. V., Souza H. S., Elia C. S., Zaltman C. Small bowel of patients with asthma and allergic rhinitis: absence of inflammation despite the presence of major cellular components of allergic inflammation. *Allergy Asthma Proc.* 2004; 25 (4): 2539.
10. 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.
11. Rothenberg M. E. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1238—1249.
12. 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.
13. Straumann A., Simon H. U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 418—419.
14. 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.
15. Straumann A., Simon H. U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 418—419.
16. Noel R. J., Putman P. E., Rottenberg M. E. Eosinophilic esophagitis. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 940—941.
17. Kapel R. C., Miller J. K., Torres C. et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008; 134: 1316—1321.
18. 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.
19. 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: 280—282.
20. Pasha S. F., DiBaise J. K., Kim J. 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: 311—319.
21. Toshihiro Shirai, Akira Komiyama, Hiroshi Hayakawa. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders with asthma: immunohistochemical analyses. *Intern. Med.* 2009; 15 (48): 1315—1321.
22. Wattenwyl F., Zimmermann A., Netzer P. Synchronous first manifestation of an idiopathic eosinophilic gastroenteritis and bronchial asthma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001; 13: 721—725.
23. Spahn T. W., Vieth M., Mueller M. K. Paracetamol-induced perforation of the esophagus in a patient with eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2010; 42 (Suppl 2): E31—E32.
24. Чернявская Г. М., Белобородова Э. И., Перевозчикова Т. В. и др. Клинико-иммунологические сопоставления при изучении эрозивных поражений гастродуоденальной зоны у больных бронхиальной астмой. *Бюл. сиб. мед.* 2003; 1: 45—47.
25. Mishra A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2009; 29 (1): 29—32.
26. Ronkainen J., Talley N. J., Aro P. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007; 56: 615—620.
27. Antonioli D. A., Furuta G. T. Allergic eosinophilic esophagitis: a primer for pathologists. *Semin Diagn Pathol.* 2005; 22: 266—272.
28. Ngo P., Furuta G. T., Antonioli D. A., Fox V. L. Eosinophils in the esophagus — peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1666—1670.
29. Almansa C., Krishna M., Buchner A. M. et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 828—833.

30. **Penfield J. D., Lang D. M., Goldblum J. R.** et al. The role of allergy evaluation in adults with eosinophilic esophagitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44: 22—27.
31. **Roy-Ghanta S., Larosa D. F., Katzka D. A.** Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 531—535.
32. **Wang F. Y., Gupta S. K., Fitzgerald J. F.** Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41: 451—453.
33. **Moawad F. J., Veerappan G. R., Lake J. M.** et al. Correlation between eosinophilic oesophagitis and aeroallergens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31: 509—515.
34. **Prussin C., Lee J., Foster B.** Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-5+ and IL-5- Th2 responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124 (6): 1326—1332.
35. **Chehade M., Aceves S. S.** Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 10: 231—237.
36. **Kamdar T. A., Ditto A. M., Bryce P. J.** Skin prick testing does not reflect the presence of IgE against food allergens in adult eosinophilic esophagitis patients: a case study. *Clin. Mol. Allergy* 2010; 8: 16.
37. **Vicario M., Blanchard C., Stringer K. F.** et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010; 59: 12—20.
38. **Erwin E. A., James H. R., Gutekunst H. M.** et al. Serum IgE measurement and detection of food allergy in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 496—502.
39. **Chehade M.** IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 7: 264—268.
40. **Chehade M., Sampson H. A.** Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2008; 18: 33—44.
41. **Aceves S. S., Newbury R. O., Dohil R.** et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 206—212.
42. **Mishra A., Wang M., Pemmaraju V. R.** et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology* 2008; 134: 204—214.
43. **Lucendo A. J., Bellon T., Lucendo B.** The role of mast cells in eosinophilic esophagitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20: 512—518.
44. **Straumann A.** The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004; 59: 15—25.
45. **Aceves S. S., Ackerman S. J.** Relationships between eosinophilic inflammation, tissue remodeling and fibrosis in eosinophilic esophagitis. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2009; 29 (1): 197—199.
46. **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.
47. **Spechler S. J., Genta R. M., Souza R. F.** Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1301—1306.
48. **Zuo L., Rothenberg M. E.** Gastrointestinal eosinophilia. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2007; 23: 443—455.
49. **Лазебник Л. В., Чернугская С. П., Гервазиева В. Б.** Н. pylori в развитии аллергических заболеваний у пациентов с гастроэзофагеальной патологией. *Тер. арх.* 2008; 80 (12): 63—66.
50. **Kandulski A., Selgrad M., Malfertheiner P.** Helicobacter pylori infection: a clinical overview. *Dig. Liver Dis.* 2008; 40 (8): 619—626.
51. **Prelicean C. C., Mihai C., Gogalniceanu P.** et al. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Rev. Med.-Chir. Soc. Med. Nat. Iasi* 2007; 111 (3): 575—583.
52. **Shiotani A., Miyanishi T., Kamada T.** et al. Helicobacter pylori infection and allergic diseases: epidemiological study in Japanese university students. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23 (7, Pt 2): e29—e33.
53. **Spergel J. M., Book W. M., Mays E.** et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011; 52: 300—306.
54. **Odze R. D.** Pathology of eosinophilic esophagitis: what the clinician needs to know. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 485—490.
55. **Dalby K., Nielsen R. G., 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; 45: 1029—1035.
56. **Mackenzie S. H., Go M., Chadwick B.** et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia — a prospective analysis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 28: 1140—1146.
57. **Dellon E. S., Aderoju A., Woosley J. T.** et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 2300—2313.
58. **Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q.** et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 2006; 64: 313—319.
59. **Schoepfer A. M., Gonsalves N., Bussmann C.** et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 1062—1070.
60. **Bohm M., Richter J. E., Kelsen S., Thomas R.** Esophageal dilation: simple and effective treatment for adults with eosinophilic esophagitis and esophageal rings and narrowing. *Dis. Esophagus.* 2010; 23: 377—385.
61. **Veerappan G. R., Perry J. L., Duncan T. J.** et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 420—426, e1—e2.
62. **Kerlin P., Jones D., Remedios M., Campbell C.** Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J. Clin. Gastroenterol.* 2007; 41: 356—361.
63. **Byrne K. R., Panagiotakis P. H., Hilden K.** et al. Retrospective analysis of esophageal food impaction: differences in etiology by age and gender. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 717—721.
64. **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; 6: 598—600.
65. **Liguori G., Cortale M., Cimino F., Sozzi M.** Circumferential mucosal dissection and esophageal perforation in a patient with eosinophilic esophagitis. *Wld J Gastroenterol.* 2008; 14: 803—804.
66. **Shim L. S., Grehan M.** Education and imaging. *Gastrointestinal: oesophageal perforation during endoscopy for food impaction in eosinophilic oesophagitis.* *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 25: 428.
67. **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; 41: 252—256.
68. **Huang J. J., Joh J. W., Fuentesbella J.** et al. Eotaxin and FGF enhance signaling through an extracellular signal-related kinase (ERK)-dependent pathway in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6: 25.
69. **Prussin C., Lee J., Foster B.** Eosinophilic gastrointestinal disease and peanut allergy are alternatively associated with IL-51 and IL-5(-) T(H)2 responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1326—1332, e6.
70. **Castellano M. R., Cimbollek S., Quiralte J.** Defining the role of food allergy in a population of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Inflamm. Allergy Drug Targets* 2010; 9: 257—262.
71. **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.
72. **Chehade M., Sampson H. A., Morotti R. A., Magid M. S.** Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45: 319—328.
73. **Pasha S. F., DiBaise J. K., Kim J.** 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: 311—319.
74. **Lai A. L., Girgis S., Liang Y.** et al. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a 5-year retrospective review in a pediatric population. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 63—70.
75. **Garcia-Compean D., Gonzalez Gonzalez J. A., Marrufo Garcia C. A.** et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig. Liver Dis.* 2011; 43: 204—208.
76. **Foroutan M., Norouzi A., Molaei M.** et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2010; 55: 28—31.
77. **Korsapati H., Babaei A., Bhargava V.** et al. Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2009; 58: 1056—1062.
78. **Nurko S., Rosen R., Furuta G. T.** Esophageal dysmotility in children with eosinophilic esophagitis: a study using prolonged esophageal manometry. *Am. J. Gastroenterol.* 2009; 104: 3050—3057.

79. Roman S., Hirano I., Kwiatek M. A. et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol. Motil.* 2011; 23: 208-e111.
80. Kwiatek M. A., Hirano I., Kahrilas P. J. et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 82—90.
81. 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, e11.
82. 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.
83. Ngo P., Furuta G. T., Antonioli D. A., Fox V. L. Eosinophils in the esophagus-peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am. J. Gastroenterol.* 2006; 101: 1666—1670.
84. Rodrigo S., Abboud G., Oh D. 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.
85. Sayej W. N., Patel R., Baker R. D. et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 49: 393—399.
86. Lucendo A. J., De Rezende L. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy* 2007; 39: 376—377.
87. Krarup A. L., Villadsen G. E., Mejlgard E. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010; 45: 273—281.
88. Dranove J. E., Horn D. S., Davis M. A. et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J. Pediatr.* 2009; 154: 96—100.
89. Abu-Sultaneh S. M., Durst P., Maynard V., Elitsur Y. Fluticasone and food allergen elimination reverse sub-epithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 97—102.
90. Straumann A., Conus S., Degen L. et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139: 1526—1537, e1.
91. Aceves S. S., Newbury R. O., Chen D. et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010; 65 (1): 109—116.
92. Helou E. F., Simonson J., Arora A. S. 3-yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 2194—2199.
93. Arora A. S., Perrault J., Smyrk T. C. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78: 830—835.

Поступила 07.02.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 615.45:547.953].03:616.248

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

А. В. Лисица, С. К. Соодаева, И. А. Климанов, С. Е. Михайлов, А. В. Аверьянов, О. П. Кузовлев

ФГБУ Федеральный научно-практический центр оказания специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России; ООО «Медикал Клуб Консилиум»; НУЗ Центральная клиническая больница № 1 ОАО «Российские железные дороги», Москва

Проведено проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного введения фосфолипидных наночастиц у больных бронхиальной астмой. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом положительном влиянии предложенного метода терапии на клиническое состояние и показатели функции внешнего дыхания у больных. Клинически значимых нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фосфолипиды, оксидативный стресс, репарация мембран, ингаляционное введение, спирометрия, рандомизированное контролируемое исследование

EXPERIENCE WITH THE USE OF PHOSPHOLIPID PREPARATIONS IN THE COMBINED TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA

A.V. Lisitsa, S.K. Soodaeva, I.A. Klimanov, S.E. Mikhailov, A.V. Averiyarov, O.P. Kuzovlev

Federal Scientific and Clinical Centre for Specialized Medical Aid and Medical Technologies, Moscow; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Medical Club Consilium, Ltd., Moscow Central Clinical Hospital No 1, Russian Railways OJSC

The authors report the results of a single-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of inhalation of phospholipid nanoparticles in patients with bronchial asthma. They give evidence of the statistically significant positive effect of the proposed therapeutic modality on the clinical status of the patients and lung functional tests. No clinically significant adverse events were documented during the study.

Key words: bronchial asthma, phospholipid inhalation, oxidative stress, membrane preparations, spirometry, asthma symptom score, randomized controlled study

Бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание воздухоносных путей, которое характеризуется их гиперчувствительностью, что проявляется повторяющимися эпизодами свистящих хрипов, одышки, ощущения стеснения в груди и кашля, в частности ночью или ранним утром. Эти эпи-

зоды обычно связаны с полностью или частично обратимой обструкцией дыхательных путей, купирующейся как самопроизвольно, так и на фоне лечения [1].

Основной целью терапии БА является достижение и поддержание полного контроля над клиническим течением болезни. Традиционным и высокоэффективным