

Е.А. КОРНИЕНКО, Е.И. ФИЛЮШКИНА, Р.А. НАСЫРОВ, П.В. АНТОНОВ,
Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭЗОФАГИТА У ДЕТЕЙ

Хронический эзофагит у детей этиологически неоднороден. Обследовано 83 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом, 58 из них страдали пищевой и респираторной аллергией. Всем детям проводилось эндоскопическое исследование, морфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов пищевода с определением в слизистой оболочке IgE, IgA, вируса простого герпеса, цитомегаловируса и вируса Эпштейна – Барр. Наличие хронической инфекции установлено у 77 из 83 (92,8%) детей. Всем пациентам проведена суточная рН-метрия. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь диагностирована у 33 детей и характеризовалась типичными симптомами, сочеталась с гастродуоденальной патологией, обычно НР-ассоциированной, и повышенной желудочной секрецией. Морфологически выявлялась умеренным воспалением у 15% пациентов с желудочной метаплазией. При аллергическом эзофагите не было ни клинических, ни явных эндоскопических проявлений; эозинофильная инфильтрация отмечена у части больных, воспалительная активность была ниже, чем при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и инфекциях. Эзофагит при хронических вирусных инфекциях характеризовался большей частотой эрозивных изменений, большей активностью воспаления. Сочетание трех этиологических факторов сопряжено с большей тяжестью поражения пищевода.

Ключевые слова: хронический эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, герпетическая инфекция

Хронический эзофагит относится к числу наиболее часто диагностируемых при эндоскопическом исследовании заболеваний верхних отделов ЖКТ. По данным отечественных исследований, он выявляется примерно у 15–17% детей, которым выполняется фиброэзофагогастродуоденоскопия [1, 2, 3]. Однако окончательный диагноз эзофагита устанавливается на основании морфологических данных. Отсутствие значимых признаков воспаления эндоскопически еще не исключает возможности обнаружения патологических изменений при гистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода. Поэтому весьма вероятно, что истинная распространенность эзофагитов у детей больше.

Общепринятой точкой зрения является представление, что практически все хронические эзофагиты у детей – это следствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), т. е. они являются признаком гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Действительно, в педиатрической практике ГЭРБ не является редкостью, при ней вследствие заброса кислого содержимого из желудка развивается рефлюкс-эзофагит, обычно с поражением преимущественно нижней трети пищевода [3, 4]. У детей эзофагит чаще бывает незрозивным, катаральным [3, 5]. Гистологическое исследование слизистой оболочки пищевода на практике проводится редко, поэтому диагноз обычно устанавливают на основании обнаруженных эндоскопически данных. В связи с этим различают эндоскопически позитивный вариант ГЭРБ – с рефлюкс-эзофагитом и эндоскопически негативный вариант – без эзофагита. Этот последний вариант наблюдается почти

у 50% пациентов с симптомами ГЭРБ [4, 5]. В то же время у части детей с установленным эндоскопически и гистологически хроническим эзофагитом по результатам суточной рН-метрии признаков патологического ГЭР не обнаруживается. Это свидетельствует о том, что в развитии эзофагитов у детей могут иметь значение и другие факторы, кроме ГЭР.

В последнее время появились работы, обсуждающие возможную роль инфекционных агентов, в частности персистирующей герпетической инфекции, в развитии хронических эзофагитов. Исследованиями Н.В. Гончар [6] и Н.Б. Думовой [8] была подтверждена дополнительная роль хронических инфекций, относящихся к группе герпетических вирусов, при ГЭРБ у детей. Частота обнаружения вирусов герпетической группы в слизистой оболочке пищевода у детей с ГЭРБ, по данным Н.Б. Думовой, составила 66,2%. Рядом авторов была установлена связь между инфицированием слизистой оболочки пищевода с наличием частых рецидивов эрозий, а также сделано предположение о возможном участии вирусов герпетической группы в генезе полиповидных изменений в слизистой оболочке пищевода [7].

На протяжении последних десятилетий отмечается увеличение распространенности и неуклонный рост числа аллергических заболеваний, которые сопровождаются поражением ЖКТ. Проявления аллергии со стороны ЖКТ многообразны и не исключают формирования хронического эзофагита [9, 10]. Однако диагноз аллергического эзофагита практически не ставится. Иногда эзофагит описывается как проявление острой аллергической реакции. В то же время в последние годы растет число случаев эозинофильного эзофагита (ЭЭ), который этиологически не связан с ГЭР и устанавливается на основании гистологического исследования. ЭЭ характеризу-

ется особым морфологическим признаком – наличием в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [11, 12, 13, 14]. Предполагают, что причиной этого хронического эзофагита является пищевая или респираторная аллергия. Эта форма эзофагита требует совершенно другого, отличного от ГЭРБ, лечебного подхода, в частности элиминационной диеты и назначения топических глюкокортикостероидов [15, 16, 17].

Таким образом, данные исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют об этиологической гетерогенности хронических эзофагитов, в развитии которых могут иметь значение по крайней мере три фактора: патологический ГЭР, пищевая и респираторная аллергия и хроническая герпес-вирусная инфекция.

Целью нашего исследования стало изучение структуры хронических эзофагитов у детей и оценка их клинических и морфологических особенностей в зависимости от этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 83 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом. Среди обследованных детей 58 больных страдали пищевой и респираторной аллергией, проявлявшейся бронхиальной астмой, респираторным аллергозом, atopическим дерматитом, нейродермитом, рецидивирующей крапивницей. Спектр сенсибилизации устанавливали по данным иммунологических проб (общий и специфические иммуноглобулины E (IgE), реакция дегрануляции тучных клеток, кожные скарификационные пробы) и анамнестически. Всем детям проводилось эндоскопическое исследование, в ходе которого у каждого из обследованных были взяты два биоптата слизистой оболочки пищевода на расстоянии 2, 5–3 см выше розетки кардии, проведено их морфологическое и иммуногистохимическое исследование с определением в слизистой оболочке пищевода IgE, IgA, серотонина. Для диагностики скрытых вирусных инфекций всем пациентам

также проведено иммуногистохимическое определение вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) в слизистой оболочке пищевода (рис. 1, 2). Наличие хронической инфекции установлено у 77 из 83 (92,8%) детей: у 36 детей это был ВПГ, у 12 – ВЭБ, у 14 – ЦМВ, у 15 обнаружено сочетание двух вирусов, а у 2 – сочетание трех вирусов. Для диагностики ГЭРБ проводилась суточная рН-метрия, рентгеноскопия с барием и гастроимпедансометрия. На основании этих методов ГЭРБ диагностирована у 33 пациентов. Поскольку у части больных одновременно установлено несколько возможных этиологических факторов эзофагита, то они были подразделены на несколько групп: 1-я группа (12 детей) – с установленной ГЭРБ, 2-я группа (21 детей) – с установленной аллергией, 3-я группа (13 больных) – с сочетанием ГЭРБ и инфекции, 4-я группа (29 больных) – с сочетанием аллергии и инфекции, 5-я группа (6 больных) – с сочетанием ГЭРБ, инфекции и аллергии и 6-я группа (2 детей) – сочетание ГЭРБ и аллергии. В каждой из этих групп проведена оценка клинических и морфологических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Морфологически хронический эзофагит был подтвержден у всех находившихся под нашим наблюдением пациентов, но эндоскопически он был диагностирован не у всех. Наибольшая выраженность эзофагита макроскопически была свойственна детям с ГЭРБ в сочетании с инфекцией (3-я группа), в этой группе он был выявлен эндоскопически в 92%, причем у 23% был эрозивным. Наибольшая частота эрозивных форм эзофагита (50%) была выявлена в группе, где сочетались три патогенетических фактора: ГЭР, инфекция и аллергия (5-я группа). В то же время при чистой аллергии (2-я группа) эндоскопически эзофагит выявлен лишь у 19% больных, эрозивных форм в этой группе не было ни у одного больного. Вопреки ожиданиям, эрозивных форм эзофагита при ГЭРБ в отсутствие инфекций (1-я и 6-я группы) нами также выявлено не было.

Рисунок 1. ВПГ в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимия)

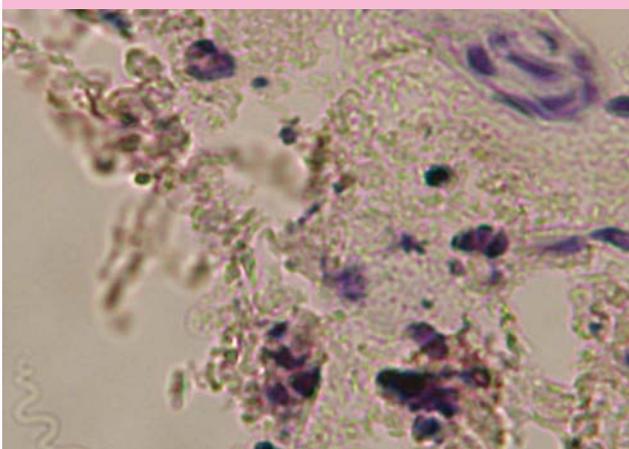
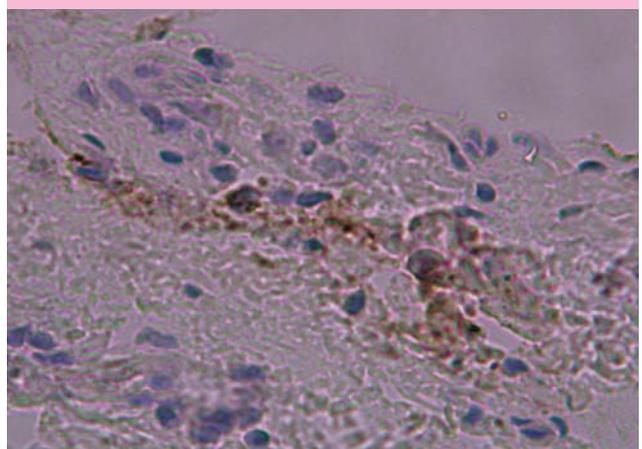


Рисунок 2. ЦМВ в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимия)



При микроскопии воспалительные изменения (повышение количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфо-плазмодитарная инфильтрация) у большинства больных 1, 3, 4 и 5-й групп были выражены умеренно, наиболее слабая степень воспаления отмечена во 2-й группе. Для детей с наличием вирусов в слизистой оболочке пищевода была характерна нейтрофильная инфильтрация. При сочетании инфекции с ГЭРБ нейтрофильная инфильтрация выявлена в 92% случаев, в то время как при ГЭРБ без инфекции – всего в 58%. У всех больных 5-й группы при сочетании ГЭРБ с инфекцией и аллергией нейтрофильная инфильтрация была наиболее ярко выражена. У детей-аллергиков из 2-й и 4-й групп нейтрофильная инфильтрация была незначительной.

Единичные эозинофилы в инфильтрате были обнаружены у 12% детей с аллергией и 8% детей с ГЭРБ, причем их процент в обоих случаях был выше при сочетании с хронической вирусной инфекцией и был наибольшим в 5-й группе (при сочетании трех этиологических факторов) – у 17% детей. Однако нами не было выявлено ни одного случая ЭЭ, во всех группах обнаруженные эозинофилы были единичными – до 10 в п/з при большом увеличении. IgE в слизистой оболочке пищевода был обнаружен не только при аллергии, но и у отдельных больных из 1-й и 3-й групп (единичная экспрессия IgE в слизистой оболочке пищевода при иммуногистохимическом исследовании также считалась положительной), однако наибольшее количество положительных результатов получено все-таки при аллергии – во 2, 4 и 5-й группах (38, 37 и 33% соответственно). Как для инфекции, так и для аллергии была свойственна гиперплазия лимфоидных фолликулов в слизистой оболочке пищевода. В то же время желудочная метаплазия была выявлена только при ГЭРБ, она обнаружена у 15% больных ГЭРБ.

Хроническая гастродуоденальная патология выявлена у всех детей, страдающих ГЭРБ, несколько реже – при аллергии (87%). Инфекция *H. pylori* при ГЭРБ выявлена у 75%, а при аллергии и инфекциях – не более чем у половины больных. Повышенное кислотообразование в желудке отмечено у всех больных ГЭРБ.

Клинические симптомы, свойственные эзофагиту: изжога, отрыжка, боли за грудиной, наиболее манифестно проявля-

лись в 1-й группе (при ГЭРБ), где типичные жалобы предъявляли 74% больных. При сочетании ГЭРБ с аллергией или инфекцией клинические проявления эзофагита отмечали 50–53% больных, при чистой же аллергии эзофагит, как правило, протекал латентно, без каких-либо характерных симптомов, незначительные симптомы присутствовали лишь у 17% детей 2-й группы и 44% детей 4-й группы.

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что эзофагиты у детей представляют собой гетерогенную группу заболеваний и могут быть обусловлены как ГЭРБ, так и другими причинами, в частности, быть ассоциированы с хроническими герпес-вирусными инфекциями или аллергией.

Для ГЭРБ свойственна типичная клиническая симптоматика, патогенетическая связь с повышенным кислотообразованием, заболевание обычно развивается на фоне НР-ассоциированной гастродуоденальной патологии. Морфологически эзофагит характеризуется умеренными воспалительными изменениями, возможна желудочная метаплазия. Полипы и гиперплазия складок кардии были обнаружены нами только у детей с ГЭРБ.

При хронических аллергических заболеваниях поражение ЖКТ не является редкостью и не исключает формирования хронического эзофагита. Для аллергического эзофагита не всегда характерна эозинофильная инфильтрация, хотя она встречается у части больных, воспалительная активность несколько ниже, чем при ГЭРБ и инфекциях. Эзофагиты более часто протекают латентно и могут не иметь ни клинических, ни явных эндоскопических проявлений. Симптоматика эзофагитов у детей при аллергии неспецифична и может быть сходной с таковой при ГЭРБ. Иммуногистохимически в слизистой оболочке пищевода можно выявить IgE, что подтверждает аллергическую природу заболевания. В высоком проценте обнаруживают у таких больных также IgA в слизистой оболочке пищевода, что подтверждает его участие в патологическом процессе (рис. 3, 4).

Хроническая герпес-вирусная инфекция (чаще ВПГ), как было подтверждено иммуногистохимически, может протекать с вовлечением пищевода. Она редко бывает изолированной причиной эзофагита, но, наслаиваясь на другие механиз-

Рисунок 3. IgE в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимия)

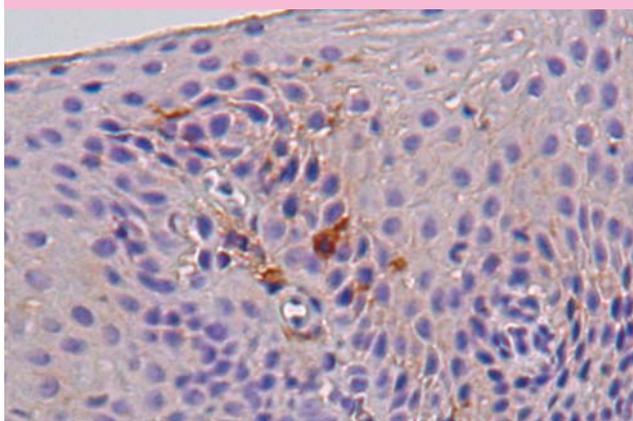
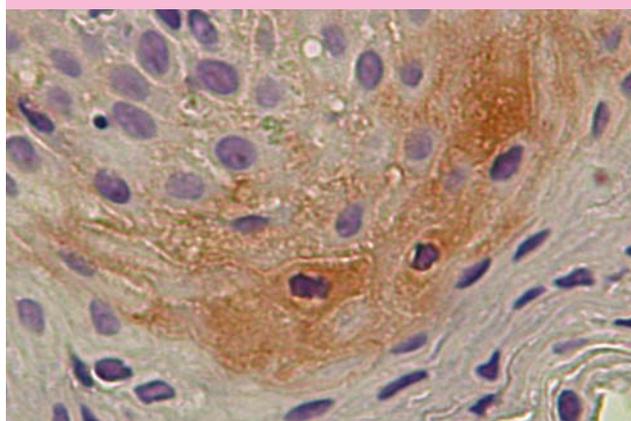


Рисунок 4. IgA в слизистой оболочке пищевода (иммуногистохимия)

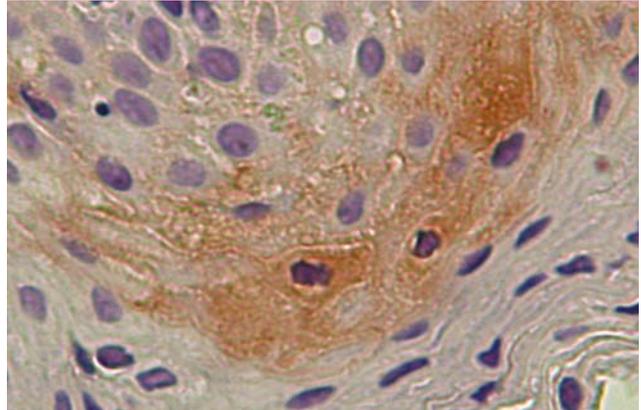


мы (ГЭР, аллергия), усугубляет степень эзофагита и характеризуется высокой частотой эрозивных поражений, более выраженной воспалительной инфильтрацией с наличием нейтрофилов. Как для инфекции, так и для аллергии характерна гиперплазия лимфоидных фолликулов в пищеводе.

Все три вышеуказанных этиологических фактора хронического эзофагита могут сочетаться у одного больного, что, как правило, усугубляет степень поражения пищевода. В частности, при сочетании ГЭРБ, аллергии и инфекции возрастает частота эрозивных эзофагитов, гиперплазии лимфоидных фолликулов, инфильтрация слизистой оболочки пищевода имеет смешанный характер с присутствием нейтрофилов, высок процент дистрофических изменений (рис. 5). То есть эзофагиты смешанной этиологии характеризуются более тяжелой степенью поражения слизистой оболочки пищевода, более манифестной клиникой и более упорным течением.

Гетерогенность этиологии хронического эзофагита у детей предполагает дифференцированный подход к терапии. При ГЭРБ наиболее обоснованно применение антисекреторных препаратов, в частности ингибиторов протонной помпы. При аллергии оптимально соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением облигатных пищевых аллергенов,

Рисунок 5. Эзофагит, формирующий лимфоидный фолликул (малое увеличение, окраска: гематоксилин-эозин)



специфическая гипосенсибилизация к пыльцевым аллергенам, которые могут давать перекрестные реакции с некоторыми сырыми овощами и фруктами с реакцией преимущественно со стороны верхних отделов ЖКТ. При доказанной герпетической инфекции обоснованно назначение противовирусных препаратов, в частности ацикловира.



ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии /А.А. Баранов, П.Л. Щербаков // Вопр. совр. педиатрии. —2002.— Т.1, 31. — С. 12–16.
2. Щербаков П.Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии / П.Л. Щербаков // Рус, мед. журнал. —2003.— Т.1, 3. — С. 107–112.
3. Приворотский В.Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, дис. ... д-ра мед. наук / В.Ф. Приворотский. — СПб, 2006. — 281 с.
4. Кононов А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему / А.В. Кононов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — Т.14. — С. 71–77.
5. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. — М.: «СПРОС», 1999. — 208 с.
6. Гончар Н.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (клиника и терапия): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.В. Гончар. — СПб, 2004. — 38 с.
7. Ramanathan J., Rammouni M., Baran J. Jr. et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2171–2176.
8. Думова Н.Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста: автореф. дис. канд. мед. наук / Н.Б. Думова. — СПб, 2003. —26 с.
9. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Субботина О.А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. — М.: Издательский дом «Династия», 2002. — 172 с.
10. Ревякина В.А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии // Русс. мед. журнал. — 2000. — №8. — С. 739–745.
11. Rasmus G. Nielsen, Steffen Husby. Eosinophilic Oesophagitis: Epidemiology, Clinical Aspects, and Association to Allergy // J. of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. — 2007. №3, September, p. 281–289.
12. Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // J. Allergy, Clin. Immunology, 2002, p. 56–70. 2005, 115: 2: 418–419.
13. Noel R., Putman P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis // N Engl J. Med. 2004, 351: 9: 940–941.
14. Cheung K.M., Oliver M.R., Cameron D.J., et.al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia // J. Pediatric Gastroenterolog. Nutrition, 2003, p. 498–503.
15. Markowitz J.E., Spergel J.M., Ruchelli, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents // Am. J. Gastroenterology, 2003, p. 77–82.
16. Spergel J.M., Andrews T., Brown-Whitehorn T.F., et.al. Treatment of Eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests // J. Allergy Asthma, Immunology, 2005, p. 336–343.
17. Tietelbaum J., Fox V., Twarong F et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate // J. Gastroenterology. 2002, 122: 1216–1225.