



ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКИХ ЭЗОФАГИТОВ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Корниенко Е. А., Филюшкина Е. И., Насыров Р. А., Антонов П. В.

ГОУ ДПО Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая академия

Корниенко Елена Александровна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Тел.: 8 (812) 542-64-56, +7 (812) 153-47-17, 8 (911) 919-88-39

E-mail: elenkornienko@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

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 (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ). Наличие хронической инфекции установлено у 77 из 83 (92,8%) детей. Всем пациентам проведена суточная рН-метрия, ГЭРБ диагностирована у 33 детей. ГЭРБ характеризовалась типичными симптомами, сочеталась с гастродуоденальной патологией, обычно *Нр*-ассоциированной, и повышенной желудочной секрецией; морфологически — умеренным воспалением, у 15% 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 ГЭРБ 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: эзофагит; рН-метрия; дети; цитомегаловирус; простой герпес; вирус Эпштейна — Барр.

SUMMARY

Chronic esophagitis in children etiologically are heterogeneous. Was observed 83 patients aged from 3 to 17 years with histologically defined chronic esophagitis, 58 of them suffered from food and respiratory allergies. All children underwent endoscopy, morphological and immunohistochemical study of the esophagus biopsies with the definition IgE, IgA herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV) and Epstein — Barr virus (EBV) in the mucous membrane. The presence of chronic infection was established in 77 out of 83 (92.8%) children. All the patients underwent daily pH meters. GERD was diagnosed in 33 children. GERD was characterized by typical symptoms, combined with gastroduodenal pathology, usually *Hp*-associated, and increased gastric secretion. Morphologically at 15% of the patients with gastric metaplasia was found moderate inflammation. During examination of patients with allergic esophagitis was neither clinical nor explicit endoscopic manifestations, eosinophilic infiltration was observed in some patients, but inflammatory activity was lower than at GERD and infections. Esophagitis in chronic viral infections was characterized by a higher frequency of erosive changes, higher activity of inflammation. The combination of the three etiological factors were associated with more severe lesions of the esophagus.

Keywords: esophagitis; pH-meters; children; cytomegalovirus; herpes simplex; Epstein — Barr virus.

Хронический эзофагит относится к числу наиболее часто диагностируемых при эндоскопическом исследовании заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По данным отечественных исследований, он выявляется примерно

у 15–17% детей, которым выполняется ФЭГДС [1–3]. 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), то есть 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 исключает 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 характеризуется особым морфологическим признаком — наличием в слизистой оболочке пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении [11–14]. 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 [15–17].

Таким образом, данные исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют об этиологической гетерогенности хронических эзофагитов, в развитии которых могут иметь значение по крайней мере 3 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 ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 83 пациента в возрасте от 3 до 17 лет с гистологически установленным хроническим эзофагитом. Среди обследованных детей 58 страдали пищевой и респираторной аллергией, проявлявшейся бронхиальной астмой, респираторным аллергозом, атопическим дерматитом, нейродермитом, рецидивирующей крапивницей. Спектр сенсibilизации 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 2 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. 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 ребенок) — 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 группа (2 детей) — сочетание ГЭРБ и аллергии. В каждой из этих групп проведена оценка клинических и морфологических данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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 3 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 (табл. 1).

При микроскопии табл. 1 воспалительные изменения (повышение количества межэпителиальных лимфоцитов, лимфоплазмочитарная инфильтрация) у большинства больных 1-й и 3–5-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 3 этиологических факторов) — у 17% детей. Однако нами не было выявлено ни одного случая ЭЭ, во всех группах обнаруженные эозинофилы были единичными, до 10 в поле зрения 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-й, 4-й 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 (табл. 3).

Клинические симптомы табл. 3, свойственные эзофагиту: изжога, отрыжка, боли за грудиной, наиболее манифестно проявлялись 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.

Таблица 1

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КАРТИНА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЭЗОФАГИТОВ И ТЕСТ НА <i>Hp</i>						
	ГЭРБ (n = 12)	ГЭРБ + инф. (n = 13)	ГЭРБ + алл. (n = 2)	ГЭРБ + инф. + алл. (n = 6)	Алл. (n = 21)	Алл. + инф. (n = 29)
Эндоск. эзофагит из них эрозивный	9 (75%) 0	12 (92%) 3 (23%)	2 (100%) 0	5 (83%) 3 (50%)	4 (19%) 0	8 (27%) 2 (7%)
Гастродуоденит	12 (100%)	13 (100%)	2 (100%)	6 (100%)	19 (91%)	25 (85%)
<i>Hp</i> (+)	9 (75%)	9 (69%)	1 (50%)	4 (67%)	12 (58%)	8 (27%)
Полип кардии	1 (8%)	1 (8%)	0	0	0	0
Гиперплазия складок кардии	1 (8%)	0	0	0	0	0

Таблица 2

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ЭЗОФАГИТОВ						
	ГЭРБ (n = 12)	ГЭРБ + инф. (n = 13)	ГЭРБ + алл. (n = 2)	ГЭРБ + инф. + алл. (n = 6)	Алл. (n = 21)	Алл. + инф. (n = 29)
Отек:						
слабый	2	2	0	3	8	6
выраженный	0	1	1	2	1	2
всего	2 (16%)	3 (23%)	1 (50%)	5 (83%)	9 (43%)	8 (27%)
Толщина базального слоя:						
уменьшена	1 (8%)	0	0	0	0	1 (3%)
увеличена	4 (33%)	6 (46%)	0	4 (67%)	5 (24%)	6 (20%)
Высота сосочков:						
уменьшена	1 (8%)	1 (8%)	0	0	1 (5%)	1 (3%)
увеличена	5 (41%)	7 (54%)	0	2 (33%)	6 (29%)	4 (14%)
Инфильтрация л/плазмоц.:						
слабая	6 (50%)	6 (46%)	1	1 (17%)	13 (62%)	14 (48%)
умеренная	5 (41%)	7 (54%)	1	5 (83%)	6 (29%)	7 (24%)
выраженная	0	0	0	0	0	0
Эозинофилы в инфильтрате (единичн. 0–10)	1 (8%)	2 (15%)	1	1 (17%)	1 (5%)	4 (14%)
Нейтрофилы в инфильтрате:						
единичн.	6	10	1	5	16	18
	0	2	1	1	2	2
умеренн.	1	0	0	0	0	0
большое кол-во всего	7 (58%)	12 (92%)	2 (100%)	6 (100%)	18 (86%)	20 (69%)
Кол-во МЭЛ:						
повышено	8 (66%)	6 (46%)	1	2	2 (10%)	4 (14%)
понижено	0	1 (8%)	0	0	1 (5%)	3 (10%)
Лимфоидные фолликулы	0	0	0	1 (17%)	2 (10%)	4 (14%)
Желудочная метаплазия	2 (16%)	2 (15%)	1	0	0	0
Состояние плоского эпителия:						
дискератоз	1 (8%)	2 (15%)	0	1 (17%)	0	1 (3%)
дистрофия	2 (16%)	1 (8%)	1	5 (83%)	7 (34%)	12 (41%)
гиперплазия	1 (8%)	1 (8%)	0	2 (33%)	4 (19%)	4 (14%)

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

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 герпесвирусными 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.

Таблица 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭЗОФАГИТОВ У ДЕТЕЙ ПРИ ГЭРБ, ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И АЛЛЕРГИИ			
	ГЭРБ (n = 33)	Инфекция (n = 77)	Аллергия (n = 58)
Клиника (0)	7 (21%)	14 (18%)	12 (20%)
(±)	3 (9%)	9 (12%)	13 (22%)
(+)	1 (3%)	9 (12%)	14 (24%)
(++)	10 (30%)	7 (9%)	13 (22%)
(+++)	11 (33%)	8 (10%)	6 (10%)
Эндоск. эзофагит	28 (84%)	25 (33%)	19 (32%)
Эрозивный	6 (18%)	8 (10%)	5 (8%)
Нейтрофилы в инфильтрате:	22 (66%)	33 (43%)	40 (68%)
единичн.	4 (12%)	5 (7%)	6 (10%)
умеренн.	1 (3%)	0	0
большое кол-во всего	27 (81%)	38 (49%)	46 (78%)
Эозинофилы в инфильтрате (единичн. 0–10)	5 (15%)	7 (9%)	7 (12%)
Лимфоидные фолликулы	1 (3%)	5 (7%)	7 (12%)
Желудочная метаплазия	5 (15%)	3 (4%)	2 (3%)
Дистрофия	9 (27%)	18 (23%)	25 (42%)

Хроническая герпесвирусная инфекция (чаще ВПГ), как было подтверждено иммуногистохимически, может протекать с вовлечением пищевода. Она редко бывает изолированной причиной эзофагита, но, наслаиваясь на другие механизмы (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 3 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. То есть эзофагиты смешанной этиологии характеризуются более тяжелой степенью поражения слизистой оболочки пищевода, более манифестной клиникой и более упорным течением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Щербаков П. Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопр. совр. педиатрии. — 2002. — Т. 1. — С. 12–16.
2. Щербаков П. Л. Вопросы педиатрической гастроэнтерологии // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 1, № 3. — С. 107–112.
3. Приворотский В. Ф. Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, дис.... докт. мед. наук. — СПб., 2006. — 281 с.
4. Кононов А. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: взгляд морфолога на проблему // Рос. журн. Гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 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.... докт. мед. наук. — 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. — Vol. 95. — P. 2171–2176.
8. Думова Н. Б. Клинико-морфологические сопоставления при гастроэзофагеальном рефлюксе у детей школьного возраста: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2003. — 26 с.
9. Баранов А. А., Балаболкин И. И., Субботина О. А. Гастроинтестинальная пищевая аллергия у детей. — М.: Династия, 2002. — 172 с.
10. Ревякина В. А. Общие принципы диагностики и лечения пищевой аллергии // Рус. мед. журн. — 2000. — № 8. — С. 739–745.
11. Nielsen R. G., Husby S. Eosinophilic oesophagitis: Epidemiology, clinical aspects, and association to allergy // J. Pediatric Gastroenterol. and Nutrition. — 2007. — № 3. — P. 281–289.
12. Straumann A., Simon H. U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? // J. Allergy, Clin. Immunology. — 2002. — P. 56–70; 2005. — Vol. 115. — № 2. — P. 418–419.
13. Noel R., Putman P., Rothenberg M. Eosinophilic esophagitis // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, № 9. — P. 940–941.
14. Cheung K. M., Oliver M. R., Cameron D. J. et al. Esophageal eosinophilia in children with dysphagia // J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition. — 2003. — P. 498–503.
15. Markowitz J. E., Spergel J. M., Ruchelli H. 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, Immunol. — 2005. — P. 336–343.
17. Tietelbaum J., Fox V., Twarong F. et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1216–1225.