

Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита

В.Т. Ивашкин¹, Н.Д. Ющук², И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, О.П. Алексеева³, Т.Л. Лапина¹, С.С. Пирогов⁴, А.В. Ткачев⁵, А.А. Шептулин¹

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

³Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

⁵ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Diagnosics and treatment of infectious esophagitis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, N.D. Yuschuk², I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹, O.P. Alekseyeva³, T.L. Lapina¹, S.S. Pirogov⁴, A.V. Tkachev⁵, A.A. Sheptulin¹

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhni Novgorod, the Russian Federation

⁴ Gertsen Moscow oncological research institute, branch Federal government-financed institution «National Medical Research Radiological Centre», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education «Rostov state medical university», Ministry of healthcare of the Russian Federation, Rostov-on-Don, the Russian Federation

Методология

Методы сбора/селекции доказательств, использованные для разработки настоящих рекомендаций:

— поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

— доказательной базой для рекомендаций служили публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Методы, использованные для оценки уровня и силы доказательств:

— консенсус экспертов;

— оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой и классификацией Оксфордского центра доказательной медицины (табл. 1 и 2).

Методы, использованные для анализа доказательств:

— обзоры опубликованных мета-анализов;

— систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблица 1

Уровни доказательности (классификация Оксфордского центра доказательной медицины)

Уровень	Тип данных
1a	Доказательства, полученные в мета-анализах рандомизированных исследований
1b	Доказательства, полученные как минимум в одном рандомизированном исследовании
2a	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном контролируемом исследовании без рандомизации
2b	Доказательства, полученные как минимум в одном хорошо спланированном полужекспериментальном исследовании другого типа
3	Доказательства, полученные в хорошо спланированных не экспериментальных исследованиях, таких как сравнительные, корреляционные исследования и описания клинических случаев (случай—контроль)
4	Доказательства, полученные из отчетов экспертных комиссий, на основе мнений или клинического опыта авторитетных специалистов

Таблица 2

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере один мета-анализ, систематический обзор или рандомизированное контролируемое исследование, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов <i>или</i> группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4 <i>или</i> экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

— консенсус экспертов.

Экономический анализ:

— анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:— внешняя экспертная оценка;
— внутренняя экспертная оценка.**Описание методов валидации рекомендаций**

Предлагаемые рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которым предложили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых терапевтов в отношении важности рекомендаций как рабочего инструмента повседневной практики с оценкой доходчивости их изложения.

Комментарии экспертов тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался и вносимые коррективы регистрировались. В случае их отсутствия указывались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в рассматриваемых рекомендациях были представлены для дискуссии в качестве предварительной версии на Российской гастроэнтерологической неделе в 2015 г.

Инфекционный эзофагит (K20 по МКБ) может быть вызван грибковыми, вирусными, бактериальными или даже паразитарными агентами. К факторам риска относятся: применение антибиотиков и стероидов, химиотерапия и/или лучевая терапия, злокачественные новообразования и синдромы иммунодефицита, включая синдром приобретенного иммунодефицита [1, 5, 9]. Характерно острое начало с появлением таких симптомов, как дисфагия и одинофагия. Возможны изжога, ощущение дискомфорта за грудиной, тошнота и рвота. Иногда наблюдаются боли в животе, анорексия, потеря веса и даже кашель. Этиология инфекционного эзофагита — преимущественно грибки рода *Candida*. Другие этиологические факторы включают цитомегаловирус и вирус герпеса [12].

Кандидозный эзофагит

Как правило, большинство случаев эзофагита связано с неинфекционными причинами, в основном с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Если выявляется инфекционный эзофагит, то следует прежде всего думать, что у данного пациента имеется то или иное нарушение иммунитета.

Хотя *Candida* считается представителем нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта человека, этот микроорганизм может стать причиной эзофагита. Связано это с нарушением защитных сил макроорганизма. В целом многие виды рода *Candida* могут вызывать развитие клинических синдромов, но чаще всего называют *C. albicans*. Считается, что следует точно идентифицировать вид *Candida*, так как существуют межвидовые отличия, заключающиеся в большей или меньшей устойчивости к антигрибковой терапии.

Местный орофарингеальный кандидоз — это часто встречающаяся инфекция, регистрируемая преимущественно у детей и пожилых пациентов, лиц, имеющих зубные протезы, больных, получающих антибиотики, химиотерапевтическое лечение и/или лучевую терапию на область головы и шеи, у страдающих иммунодефицитными состояниями, такими как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД). Повышенный риск развития кандидоза имеется и у пациентов, применяющих ингаляционные стероиды [9].

Обычно к симптомам орофарингеального кандидоза относят потерю вкуса, боль при жевании и глотании, а также при попытке надеть зубные протезы. У некоторых больных симптомы отсутствуют.

Диагноз устанавливается главным образом при осмотре полости рта, в процессе которого обнаруживаются бляшки белого цвета, иногда творожистый налет, а под съёмными зубными протезами — зоны гиперемии без бляшек. Подтверждением клинического диагноза служит

выявление в соскобах со слизистой оболочки дрожжевых грибов обычно с псевдогифами при окраске по Граму или после обработки гидроксидом калия.

Кандидоз пищевода наиболее часто диагностируется у больных с гемобластомами, СПИДом, после трансплантации органов и у получающих стероидную терапию [4, 11]. При этом может наблюдаться и кандидоз полости рта, однако его отсутствие не исключает самостоятельный кандидоз пищевода. Кандидозный эзофагит встречается у больных общего профиля в 1–2% случаев, у страдающих сахарным диабетом 1-го типа — в 5–10%, у больных СПИДом — в 15–30% [2].

Наиболее характерным симптомом кандидоза пищевода является одинофагия, т. е. боль по ходу пищевода при проглатывании пищи. Диагноз кандидозного эзофагита устанавливается, как правило, при эзофагоскопии, когда выявляются белые и белесовато-желтые бляшки и бляшкоподобные налеты на слизистой оболочке пищевода.

Зачастую участки белесоватого налета носят диффузный характер, и покрывают всю поверхность слизистой оболочки пищевода. Патогномичным признаком кандидозного эзофагита является тот факт, что налет с трудом снимается биопсийными щипцами и после его удаления остаются участки осаднения слизистой оболочки.

При гистологическом исследовании биопсийного материала из пораженных участков видны дрожжевые грибы с псевдогифами, проникающими в эпителиальный слой слизистой оболочки. Иногда отмечается проникновение микроорганизма в глубокие слои стенки органа. Существует альтернативный способ диагностики — *ex juvantibus*, применяющийся, в частности, у больных СПИДом и заключающийся в пробном лечении системными противогрибковыми препаратами [2, 3].

Одинофагия, если она вызвана кандидозом, должна существенно уменьшиться или исчезнуть в течение 2–3 дней. Если симптомы не исчезают через 3–5 дней, необходимо провести эндоскопическое исследование со взятием биоптата для исключения коинфекции. Вероятность вирусной коинфекции составляет почти 50%. Цитомегаловирусная инфекция и инфекция вируса простого герпеса развиваются у ВИЧ-инфицированных пациентов в стадии СПИДа, когда количество CD4 составляет <200 клеток/ml [13].

Как было сказано, наиболее часто встречающийся вид грибов рода *Candida*, вызывающий кандидозный эзофагит, это *C. albicans*, хотя иногда могут выявляться и другие виды. Имеются единичные описания криптококкоза, гистоплазмоза, бластомикоза и аспергиллеза. Дифференциальную диагностику кандидозного эзофагита, помимо эзофагитов вирусной этиологии, следует проводить прежде всего с лекар-

ственным эзофагитом, а последнее время и с эозинофильным эзофагитом.

Кандидоз пищевода — в основном вторичное местное проявление инфекции *C. albicans*. Риск заболевания увеличивается у пациентов с выраженным иммунодефицитом, у больных, принимающих ингаляционные кортикостероиды, и лиц с онкологическими заболеваниями. Данный вид эзофагита требует системной, но не местной противогрибковой терапии. В этой группе пациентов с симптомами одинофагии или дисфагии уместна эмпирическая противогрибковая терапия. *Эзофагогастродуоденоскопия* (ЭГДС) может быть выполнена, если симптомы не стихают примерно после 3 дней лечения, его продолжительность составляет 2–3 недели. Внутривенная терапия может оказаться необходимой у пациентов с тяжелой формой заболевания, которые не могут принимать препараты перорально [2].

Рекомендуемый пероральный препарат флуконазол следует назначать с начальной дозы 400 мг, затем по 200–400 мг один раз в день в течение 2–3 недель, но в упорных случаях применяют и другие азолы, такие как позаконазол, вориконазол или итраконазол в виде раствора. Иные лекарства, в том числе эхинокандины или амфотерицин В, также весьма эффективны [2, 5]. Амфотерицин может использоваться для лечения кандидозного эзофагита в период беременности, что специально отражено в показаниях к клиническому применению препарата. Надо подчеркнуть, что азолы являются тератогенными и не должны использоваться особенно в течение первого триместра беременности. К сожалению, нет данных относительно применения эхинокандинов во время беременности.

В общем, короткий курс терапии азолами при кандидозе пищевода редко приводит к значительным неблагоприятным последствиям. Отмечаются главным образом желудочно-кишечные симптомы, в том числе боль в животе, тошнота, рвота и диарея.

Эзофагит, вызванный вирусом простого герпеса

Поражение пищевода *вирусом простого герпеса* (ВПГ) обычно наблюдается при нарушениях иммунитета, но иногда возможно у здоровых лиц. Как правило, оно обусловлено ВПГ типа 1, хотя сообщалось и о ВПГ типа 2. ВПГ-эзофагит наиболее часто встречается у реципиентов при трансплантации органов и пересадке костного мозга [5, 10].

Герпетический эзофагит является в основном следствием реактивации ВПГ с распространением вируса в пищевод через блуждающий нерв или путем прямого проникновения инфекции из полости рта в пищевод. Многие больные жалуются на одинофагию и/или дисфагию. Лихорадка

и загрудинная боль возможны примерно в 50% случаев. Пациенты могут иметь также сопутствующий *herpes labialis* или язвы ротоглотки.

Диагноз герпетического эзофагита основывается, как правило, на заключении эндоскопического исследования, выводы которого подтверждаются гистологически. Поражения, обычно в виде неглубоких изъязвлений менее 2 см в диаметре, вовлекают слизистую оболочку средне- и нижнегрудного отделов пищевода. Эти язвы четко отграничены от окружающей слизистой оболочки и имеют вид «кратера», покрытого желтоватым налетом, могут располагаться цепочкой; кроме того, может выявляться циркулярный эрозивный эзофагит. Биоптаты должны быть взяты из края изъязвления, где скорее всего будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия.

При гистологическом исследовании отмечаются многоядерные гигантские клетки с ядрами в виде «матового стекла» и эозинофильными включениями. Дополнительное обследование может предусматривать иммуногистохимический анализ на гликопротеины ВПГ [6].

Лечение при ВПГ-эзофагите зависит от патологии, лежащей в основе иммунного дефицита. Спонтанное выздоровление чаще всего наблюдается в течение 1–2 недель у больных без нарушения иммунитета, хотя некоторые из них могут реагировать более быстро, если приступить к терапии с короткого курса перорального применения ацикловира 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в день в течение 1–2 недель [6, 11].

Пациенты с нарушениями иммунитета должны получать лечение начиная с курса перорального приема ацикловира 400 мг 5 раз в день в течение 2–3 недель. Может быть также назначен фамцикловир 500 мг 3 раза в день или валацикловир по 1 г 3 раза в сутки. Больным с тяжелой одинофагией может потребоваться госпитализация для парентерального введения ацикловира 5 мг/кг 3 раза в день в течение 1–2 недель. Тех, кто демонстрирует быстрое улучшение, можно перевести на пероральную терапию. Пациенты, которые не реагируют на лечение, вероятно, заражены штаммом вируса, устойчивого к воздействию ацикловира в результате мутаций в генах тимидинкиназы или ДНК-полимеразы ВПГ. Вирусы с мутациями тимидинкиназы, как правило, обладают перекрестной устойчивостью к другим препаратам этого класса. В этом случае вариантом может быть терапия фоскарнетом [6].

Цитомегаловирусный эзофагит

Цитомегаловирус (ЦМВ) — это, как и вирус простого герпеса, член семейства *Herpesviridae*. ЦМВ-эзофагит наблюдается у пациентов, перенесших трансплантацию, находящихся на длительном диализе, ВИЧ-инфицированных или у тех, кто находится на длительной стероид-

ной терапии. До сих пор не описано ни одного случая ЦМВ-эзофагита у лиц без иммунных нарушений. Среднее время развития заболевания после трансплантации органов составляет около 6 месяцев [10]. У больных, перенесших трансплантацию костного мозга, ЦМВ-инфекция может развиться в среднем через 3 месяца или даже гораздо раньше. Исследования показывают, что около 80% жителей Земли являются ЦМВ-положительными [5].

Патогенез цитомегаловирусной инфекции может включать три механизма. Около 60% случаев представляет первичная инфекция, которая у пациентов с нормальным иммунитетом не вызывает вообще или вызывает минимально выраженные симптомы и, таким образом, ЦМВ может сохраняться в латентной форме в большинстве органов. Примерно в 10–20% в группе с латентно существующей вирусной инфекцией, когда иммунная система хозяина оказывается под угрозой, наблюдается реактивация вируса. Также в 10–20% имеет место суперинфекция [7, 8].

ЦМВ-эзофагит характеризуется такими симптомами, как лихорадка, одинофагия, тошнота, и иногда жгучая загрудинная боль. ЭГДС обычно

выявляет большие одиночные изъязвления или эрозивные участки слизистой оболочки в средне- и нижнегрудном отделах пищевода. Язвы пищевода при ЦМВ-инфекции, как правило, оказываются линейными или продольными и достаточно глубокими.

Дополнительное обследование предусматривает гистологический анализ биопсийного материала и демонстрирует разрушение ткани и наличие внутриядерных или внутриклеточных включений вируса.

Лечение при ЦМВ-эзофагите включает основной курс в течение 3–6 недель, оптимальная продолжительность не определена. Необходимость и длительность поддерживающей терапии являются предметом дальнейшего обсуждения. В общем для достижения ремиссии применяют внутривенное введение ганцикловира 5 мг/кг или фоскарнета 90 мг/кг. В схему поддерживающего лечения у пациентов с рецидивирующим характером заболевания входит пероральный прием 900 мг валганцикловира 2 раза в день. При рецидиве перед поддерживающей терапией вновь требуется провести основной курс лечения [7, 10].

Список литературы

1. *Ивашкин В.Т., Трухманов А.С.* Болезни пищевода, М., Триада-Х, 2000:111-22.
1. *Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S.* Esophageal Diseases, 2000: 111-22.
2. *Маев И. В., Бусарова Г.А.* Кандидоз пищевода. Лечащий врач 2002; 6:44-50.
2. *Mayev I.V., Busarova G.A.* Esophageal Candidiasis. Lechaschi vrach 2002; 6:44-50.
3. *Трухманов А.С.,* и др. Кандидамикозный эзофагит, имитирующий ахалазию кардии. СПб:1 РГН, 1995: с. 237.
3. *Trukhmanov A.S., et al.* Candidal esophagitis, mimicking cardiac achalasia. SPb: 1 RGN, 1995: с. 237.
4. *Шевяков М.А.* Кандидоз слизистых оболочек пищеварительного тракта. Проблемы мед микологии 2000; 2(2):6-10.
4. *Shevyakov M.A.* Candidiasis of gastrointestinal mucosa. Problemy med mikologii 2000; 2 (2): 6-10.
5. *Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я.* Лекции по инфекционным болезням. М.: Медицина, 1986.
5. *Yuschuk N.D., Vengerov Yu.Ya.* The lecture on infectious diseases. M.: Medicine, 1986.
6. *Ющук Н.Д., Маев И.В., Бусарова Г.А.* Герпесвирусные эзофагиты Тер арх 2003; 11:79-83.
6. *Yuschuk N.D., Mayev I.V., Busarova G.A.* Herpes virus esophagites. Ter arkh 2003; 11: 79-83.
7. *Baroco A.L., Oldfield E.C.* Gastrointestinal cytomegalovirus disease in the immunocompromised patient. Curr Gastroenterol Rep 2008; 10(4):409-16.
8. *Bate S.L., Dollard S.C., Cannon M.J.* Cytomegalovirus seroprevalence in the United States: the national health and nutrition examination surveys, 1988-2004. Clin Infect Dis 2010; 50:1439-47.
9. *Forrest G.* Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. Curr Opin Gastroenterol 2004; 20(1):16-21.
10. *Lemonovich T.L., Watkins R.R.* Update on cytomegalovirus infections of the gastrointestinal system in solid organ transplant recipients. Curr Infect Dis Rep 2012; 14:33-40.
11. *Mönkemüller K.E., Wilcox C.M.* Diagnosis and treatment of esophagitis in AIDS. Compr Ther 2000; 26(3):163-8.
12. *Mulhall B.P., Wong R.K.* Infectious esophagitis. Curr Treat Options Gastroenterol 2003; 6(1):55-70.
13. *Wilcox C.M., Rodgers W., Lazenby A.* Prospective comparison of brush cytology, viral culture, and histology for the diagnosis of ulcerative esophagitis in AIDS. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(7):564-7.