

Диагностика и лечение инфекционного эзофагита у пациентов с иммунодефицитом и иммунокомпетентных лиц

А.С. Трухманов¹, А.А. Макушина¹, О.А. Сторонова¹, Н.Ю. Ивашкина²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Среди множества причин, вызывающих воспалительный процесс в пищеводе, инфекционные заболевания приобретают все большее значение в связи с их неуклонным ростом. Прежде заболевание ассоциировалось с синдромами иммунодефицита, однако в настоящее время в клинической практике все чаще встречаются случаи развития инфекционного поражения пищевода у здоровых лиц. Ранняя диагностика инфекционного эзофагита необходима для выработки эффективной тактики лечения и как следствие – снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. В данной работе изучены наиболее значимые возбудители инфекционного эзофагита как среди пациентов с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц. Специфическая диагностика, факторы риска, клиническая картина и особенности терапии рассматривались в зависимости от иммунного статуса пациентов.

Ключевые слова: инфекционный эзофагит, вирус простого герпеса, кандидоз, цитомегаловирус, иммунодефицит, дисфагия, одинофагия, язва пищевода.

Для цитирования: Трухманов А.С., Макушина А.А., Сторонова О.А., Ивашкина Н.Ю. Диагностика и лечение инфекционного эзофагита у пациентов с иммунодефицитом и иммунокомпетентных лиц. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (8): 108–117. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000763

Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised patients and immunocompetent individuals

A.S. Trukhmanov¹, A.A. Makushina¹, O.A. Storonova¹, N.Yu. Ivashkina²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Among the many causes of the inflammatory process in the esophagus, infectious diseases are becoming increasingly important due to their steady growth. Previously esophageal infections have traditionally been associated with immunodeficiency syndromes, but now in clinical practice, these disorders are becoming increasingly recognized in immunocompetent individuals. Early diagnosis of infectious esophagitis is necessary to develop effective treatment tactics, and, as a result, reduce the risk of complications and adverse outcomes of the disease. This study reviewed the most clinical relevant pathogens of infectious esophagitis, both among patients with immunodeficiency and among healthy individuals. Specific diagnostic, risk factors, clinical presentation and therapeutic features were considered depending on the immune status of patients.

Keywords: infectious esophagitis, herpes simplex virus, candidiasis, cytomegalovirus, immunodeficiency, dysphagia, odynophagia, esophageal ulcer.

For citation: Trukhmanov A.S., Makushina A.A., Storonova O.A., Ivashkina N.Yu. Evaluation and management of infectious esophagitis in immunocompromised patients and immunocompetent individuals. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (8): 108–117. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000763

ВПГ – вирус простого герпеса
ВПЧ – вирус папилломы человека
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

СО – слизистая оболочка
ЦМВ – цитомегаловирус
ЭоЭ – эозинофильный эзофагит

Введение

Эзофагит – это воспаление слизистой оболочки (СО) пищевода, вызванное различными факторами как неинфекционной, так и инфекционной природы. Инфекционное поражение пищевода является 3-й по частоте причиной эзофагита после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) [1]. Инфекционный эзофагит может быть вызван грибковыми, вирусными, бактериальными или паразитарными агентами [2–4]. Наиболее распространенным инфекционным агентом считаются грибы рода *Candida* (88%), за которыми следуют вирус про-

стого герпеса – ВПГ (10%) и цитомегаловирус (2%) [5, 6], тогда как такие возбудители инфекций, как микобактерия туберкулеза, вирус ветряной оспы, вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус Эпштейна–Барр, встречаются гораздо реже [6–11]. К основным факторам риска развития инфекционного эзофагита относятся иммунодефицит, длительный прием антибиотиков и стероидных препаратов, лучевая терапия, злокачественные опухоли [4, 12, 13], а также состояния, при которых нарушается естественный защитный барьер пищевода: нарушение целостности СО пищевода, неэффективная моторика и замедление пищевода клиренса, гипохлоридрия [2].

Своевременная точная диагностика и широкое распространение эффективных антимикробных препаратов позволяют получить быстрый положительный ответ на терапию, что в совокупности снижает риск развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания. Наиболее опасными осложнениями инфекционного эзофагита считается формирование язв пищевода с возможным развитием перфорации и кровотечения, трахео- и бронхо-пищеводных свищей и стриктур пищевода [1, 5, 6].

Основными проявлениями инфекционного эзофагита являются такие симптомы, как одинофагия и дисфагия. Часто встречаются жалобы на изжогу, ощущение дискомфорта за грудиной, тошноту [2]. Во многих случаях заболевание протекает бессимптомно и случайно диагностируется во время эндоскопического исследования [2, 8, 14, 15].

Герпетический эзофагит

Эпидемиология

ВПГ является второй наиболее распространенной причиной инфекционного эзофагита после грибов рода *Candida* [1, 5, 7, 8]. Согласно Т. Itoh и соавт. в результате анализа данных 1307 проведенных аутопсий ВПГ-эзофагит подтвержден в 1,8% случаев [16]. В исследование, выполненное Р. Hoyersten и соавт., включены пациенты, наблюдавшиеся с 2006 по 2016 г. в клинике Мауо (США), с гистологически подтвержденным диагнозом «ВПГ-эзофагит». Из них 71,7% составили лица с иммунодефицитом, 28,3% – иммунокомпетентные пациенты, среди которых 15,2% не имели в анамнезе предшествующих заболеваний пищевода. Самым распространенным заболеванием у пациентов с иммунодефицитом являлись злокачественные новообразования (60,6%). Среди обеих групп 37% пациентов имели в анамнезе нарушения целостности СО, в том числе вследствие воздействия рефлюктата при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, 60,9% получали антисекреторную терапию, 54,3% – системные кортикостероиды, 15,2% – топические кортикостероиды [17]. Также, согласно результатам исследования, проведенного А.Г. Шулешиной и соавт., хроническая вирусная инфекция СО пищевода выявлялась у 46,3% пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, самым распространенным вирусным агентом значился ВПГ (69,7%) [18].

Патогенез

Герпес-вирусы вызывают острое заболевание с последующим чередованием латентной фазы, во время которой вирусы персистируют в неинфекционной форме (вне стадии репликации), и периодов реактивации. Цикл латентности-реактивации подразделяется на 3 основных этапа:

I – установление латентности: интеграция вирусного генома в чувствительный нейрон и инициация острого периода инфекции. Затем экспрессия вирусных генов прекращается, синтезируются только вирусные РНК-транскрипты, ассоциированные с латентной инфекцией. На этой стадии вирусные белки не продуцируются.

II – поддержание латентности, может длиться в течение всей жизни хозяина и характеризуется тем, что процесс экспрессии генов, необходимых для реактивации инфекции, не происходит. В этом периоде при проведении стандартных процедур выделения вируса вирусный агент не обнаруживается. Единственный вирусный транскрипт, идентифицируемый на этой стадии, – транскрипт, ассоциированный с латентной инфекцией.

III – реактивация. Данный этап индуцируется внешними факторами (травма, стресс, иммуносупрессия), которые стимулируют экспрессию вирусных генов [19, 20].

От 40 до 60% чувствительных нейронов могут быть латентно инфицированы [21]. Реактивация может происходить неоднократно с возникновением симптомов или в бессимптомной форме, приводя к распространению вируса от нейронов к коже или СО. У иммунокомпетентных организмов инфекция разрешается в течение нескольких недель, однако вирус в нервных клетках сохраняется в латентной форме [22]. Таким образом, герпетический эзофагит может возникнуть вследствие как первичного инфицирования, так и реактивации латентной инфекции, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [2]. Наиболее часто ВПГ-эзофагит встречается у реципиентов, получающих иммуносупрессивные препараты после трансплантации органов и пересадки костного мозга, у пациентов с ВИЧ-инфекцией, лиц, получающих длительную терапию кортикостероидами [2, 4, 16, 23, 24]. ВПГ обычно поражает плоский эпителий кожи и СО. Чаще всего заболевание обусловлено ВПГ типа 1, реже – ВПГ типа 2 [2]. Острая выраженная одинофагия – типичное проявление ВПГ-эзофагита, также возможны жалобы на лихорадку и боли за грудиной. Пациенты могут иметь сопутствующий герпес labialis или язвы ротоглотки [4].

Эндоскопическая картина

При эндоскопическом исследовании в средне- и нижнегрудном отделах пищевода наблюдается образование множественных поверхностных (менее 2 см в диаметре) изъязвлений, так называемых штампованных язв, дно которых покрыто фибринозным экссудатом [1, 2]. Язвы четко отграничены от окружающей СО и имеют вид «кратера», с приподнятыми краями и депрессией в центре, могут располагаться цепочкой и со временем сливаться [2, 4].

Морфологическая картина

Забор биопсии рекомендуется проводить из центра, а также из краев изъязвлений, где будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия [16]. При гистологическом исследовании выявляются многоядерные гигантские эпителиальные клетки с ядрами в виде «матового стекла» с внутриядерными вирусными тельцами-включениями Каудри типа А, представляющими собой интактные и разрушенные вирионы с окрашенным хроматином на периферии ядра,

Сведения об авторах:

Трухманов Александр Сергеевич – д.м.н., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3362-2968

Сторонова Ольга Андреевна – к.м.н., врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-0960-1166

Ивашкина Наталья Юрьевна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0847-9234

Контактная информация:

Макушина Анастасия Алексеевна – студентка международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(985)148-95-20; e-mail: makushinanast@gmail.com; ORCID: 0000-0002-1390-2981

а также баллонная дегенерация клеток [4, 25, 26]. Диагноз ВПГ-эзофагита ставится на основании эндоскопического и гистологического исследований с иммуногистохимическим анализом на гликопротеины ВПГ [4], являющиеся «золотым стандартом» диагностики. Кроме того, может применяться ПЦР-диагностика ДНК-вируса в биопсийных материалах [27].

Лечение

Первая линия терапии – пероральное назначение ацикловира в дозировке 400 мг 5 раз в день в течение 2–3 нед. Парентеральная терапия 5 мг/кг 3 раза в день в течение 1–2 нед назначается больным с тяжелой дисфагией или одиофагией с последующим переходом на пероральный прием после улучшения состояния пациента. Может быть также назначен пероральный прием фамцикловира 500 мг 3 раза в день или валацикловира 1 г 3 раза в сутки [4, 14]. В случае устойчивости к ацикловиру вариантом выбора может быть терапия фоскарнетом или цидофовиром [14].

Герпетический эзофагит у иммунокомпетентных лиц

Существует вероятность развития ВПГ-эзофагита у здоровых лиц, хотя заболеваемость среди данной категории пациентов намного ниже, чем среди больных с ослабленным иммунитетом [14, 16, 17, 28–31]. Однако не исключено, что частота встречаемости ВПГ-эзофагита у здоровых лиц занижена, поскольку их симптомы, в том числе такие, как одиофагия и загрудинные боли, ассоциируются в первую очередь с кислотно-пептическими заболеваниями. Это объясняется тем, что они впоследствии проходят спонтанно или при назначении антисекреторной терапии [16, 32].

ВПГ-эзофагит у здоровых лиц имеет некоторые характеристики, отличающие его от ВПГ у пациентов с ослабленным иммунитетом. Чаще заболевание развивается у молодых мужчин [28, 29]. Начинается остро с одиофагии, дисфагии, боли за грудиной и лихорадки. В некоторых случаях в продромальном периоде наблюдаются симптомы респираторно-вирусной инфекции, не считаются редкостью случаи сопутствующих оролабиальных герпетических поражений. Основным возбудителем заболевания является ВПГ типа 1, крайне редко – ВПГ 2 [30]. Длительное время может протекать латентная фаза заболевания, когда вирус персистирует в неинфекционной (нереплицируемой) форме, но в случае воздействия ряда внешних факторов переходит в стадию реактивации. Вторым, и основным, путем заражения является первичное инфицирование, вероятно, вследствие локального распространения вируса из оролабиальных или глоточных очагов [33, 34].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что вирус герпеса имеет склонность к инфицированию тканей с нарушенным целостным покровом [35]. Таким образом, в патогенезе развития заболевания у здоровых лиц возможно участие предрасполагающих факторов, нарушающих целостность СО пищевода, таких как гастроэзофагеальный рефлюкс или инструментальные вмешательства [31, 36]. В таком случае инфекция пищевода развивается в результате контакта поврежденной СО с проглоченной слюной, содержащей вирус [28]. Роль стресса существенна как в реактивации вируса, так и в развитии первичной инфекции, поскольку он является важным фактором иммуносупрессии, который приводит к снижению противовирусного иммунного ответа, инвазии и персистенции вируса в клетках [29, 37]. Также в литературе описаны случаи сочетанного раз-

вития ВПГ-эзофагита и ЭоЭ у иммунокомпетентных лиц [38–41]. Однако до сих пор ведется дискуссия, какой патологический процесс первичен – является ли ЭоЭ предрасполагающим фактором для развития ВПГ-эзофагита или же вирусное поражение пищевода способствует развитию ЭоЭ. С одной стороны, ЭоЭ без соответствующего лечения ведет к нарушению целостности СО, что может увеличить ее восприимчивость к вирусной инфекции [39–43]. Топические кортикостероиды, которые назначаются при терапии ЭоЭ, также могут участвовать в патогенезе развития ВПГ-эзофагита, поскольку вызванный стероидами иммунодефицит СО повышает риск вирусного инфицирования. В большинстве случаев, описанных в литературе, развитие ВПГ-эзофагита произошло при отсутствии местной терапии стероидами, однако ввиду крайне малого числа наблюдений данная гипотеза не может быть окончательно отклонена. Также существует теория о первичном поражении пищевода ВПГ-инфекцией и развитием ЭоЭ уже на фоне ВПГ-эзофагита. Данное предположение основано на случаях, в которых сначала диагностирована герпетическая инфекция пищевода, а затем развивался ЭоЭ, что установлено во время последующих контрольных обследований [38, 41]. Одним из объяснений является то, что транзитная инфекция вызывает повреждение тканей и нарушение барьерной функции СО пищевода, что может привести к нарушенному иммунному ответу и развитию гиперреактивности [41].

У иммунокомпетентных пациентов чаще всего наблюдается спонтанное выздоровление в течение 1–2 нед. Однако можно полагать, что назначение короткого курса перорального применения ацикловира 200 мг 5 раз в сутки или по 400 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней может значительно ускорить разрешение симптомов и процесс выздоровления [4, 14]. Средние сроки восстановления у пациентов, получающих противовирусную терапию, и у пациентов, не получающих антивирусную терапию, составили $4,6 \pm 4,7$ и $10 \pm 6,8$ дня соответственно ($p < 0,05$) [44].

Для врачей-клиницистов крайне важно иметь четкое представление о заболевании, своевременно поставить диагноз ВПГ-эзофагита, провести дифференциальную диагностику с пептическим эрозивным эзофагитом и назначить соответствующее лечение, поскольку герпетические язвы пищевода могут служить входными воротами для генерализованного распространения инфекционных агентов, а к осложнениям заболевания относятся такие жизнеугрожающие состояния, как кровотечение и перфорация [44, 45].

Цитомегаловирусный эзофагит

Эпидемиология

Доля серопозитивных по цитомегаловирусу (ЦМВ) лиц среди взрослого населения в мире составляет 50–100%, на территории Российской Федерации – 73–98% [22, 46]. Эзофагит является одним из наиболее распространенных желудочно-кишечных проявлений ЦМВ-инфекции после колита [47]. В исследование, проведенное S. Marques и соавт., включены пациенты, которые наблюдались с 2006 по 2015 г. в клинике Hospital de Egas Moniz (Португалия), с гистологически подтвержденным диагнозом ЦМВ-эзофагита; 75% составили пациенты с иммунодефицитом, 25% – иммунокомпетентные лица [48].

Патогенез

ЦМВ относится к β -группе герпес-вирусов, но в отличие от ВПГ очаг латентной инфекции формируется в моноцитах, лимфоцитах, эндотелиальных и эпителиальных клет-

ках. Подобно ВПГ ЦМВ может развиваться как первичная инфекция, которая представляет около 60% случаев, и как реактивация латентного вируса, примерно в 10–20% [2, 4]. В 10–20% случаев имеет место суперинфекция [4]. Реактивация инфекции происходит при снижении клеточного иммунитета, что ведет к возобновлению репликации вируса, виремии, диссеминации возбудителя и развитию клинически выраженного заболевания. ЦМВ может уклоняться от иммунного ответа [22].

Так же, как и большинство инфекционных заболеваний, ЦМВ-эзофагит чаще всего наблюдается у ВИЧ-инфицированных, а также пациентов, перенесших трансплантацию, находящихся на длительном диализе, или у тех, кто находится на длительной стероидной терапии, получает иммуносупрессивную, химиотерапию [1, 4, 47, 49]. Основными клиническими проявлениями ЦМВ-эзофагита являются одинофагия, дисфагия и боли за грудиной [47]. Также пациенты могут жаловаться на боли в эпигастрии, тошноту и рвоту, диарею, лихорадку, снижение массы тела [1, 4, 47–49]. В некоторых случаях заболевание способно протекать бессимптомно [48, 50].

Эндоскопическая картина

Эндоскопическая картина эзофагита, вызванного ЦМВ, неспецифична и может варьировать от небольшого воспаления СО пищевода до глубокого изъязвления [47–49]. У большинства пациентов во время эндоскопического исследования выявляются множественные четко очерченные линейные или продольные язвы, или эрозированные участки СО, обычно расположенные в средне- и нижнегрудном отделах пищевода [1, 47, 51]. Язвенные дефекты СО пищевода при ЦМВ-инфекции, как правило, либо поверхностные, либо средней глубины, и лишь в редких случаях встречаются глубокие язвы, которые могут привести к таким жизнеугрожающим осложнениям, как перфорация и массивное кровотечение [51–54]. Размер дефектов также варьирует [3, 51].

Морфологическая картина

Забор биопсии рекомендуется проводить из центра язвы, где будут наблюдаться признаки вирусного цитопатического действия [2, 49, 55]. Гистологический анализ биопсийного материала демонстрирует разрушение ткани и наличие внутриядерных и внутриклеточных включений вируса [4]. Пораженные клетки значительно увеличены, отличаются выраженным полиморфизмом. Внутриядерные базофильные включения отделены от ядерной мембраны светлым ореолом [22]. Окончательный диагноз ставится на основании клинической картины, данных эндоскопического и гистологического исследований, увеличения титра антивирусных антител, сероконверсии, выявления антигенов вируса, вирусного ДНК с помощью ПЦР-диагностики.

Лечение

Лечение при ЦМВ-эзофагите включает основной курс от 3 до 6 нед. Базисной терапией считается внутривенное введение ганцикловира 5 мг/кг или фоскарнета 90 мг/кг [4, 14]. Пациентам с рецидивирующим характером заболевания назначается пероральный прием 900 мг валганцикловира 2 раза в день [4].

ЦМВ-эзофагит у иммунокомпетентных лиц

В последнее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости среди здоровых лиц [48, 49, 56–61]. Инфекция у иммунокомпетентных лиц чаще всего протекает бессимп-

томно либо в форме мононуклеозоподобного синдрома. Симптоматическая ЦМВ-инфекция у данной группы пациентов традиционно считается доброкачественным заболеванием с самоограничивающимся течением.

ЦМВ-эзофагит у иммунокомпетентных лиц может развиваться и как первичная инфекция, и как реактивация латентного вируса [58]. ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных хозяев характеризуется динамическим взаимодействием в течение всей жизни, при котором иммунные ответы хозяина, особенно Т-клеток, сдерживают репликацию вируса и предотвращают заболевание, но не устраняют вирус и не предотвращают передачу [62]. Исследования на людях и животных моделях продемонстрировали критическую роль как CD4+, так и CD8+ Т-клеточного иммунитета в ограничении репликации вируса и предотвращении клинических проявлений прогрессирующей инфекции [62–65]. Учитывая способность неограниченной инфекции вызывать заболевание, патогенез инфекции ЦМВ в иммунокомпетентных популяциях может быть представлен как эволюционно «согласованный» баланс между вирусными механизмами патогенеза, персистенцией, уклонением от иммунитета и клеточным иммунным ответом хозяина [62].

Острые состояния, такие как кровоизлияние в головной мозг, инфекции в стадии обострения, обширные оперативные вмешательства также являются фактором риска реактивации латентной инфекции у иммунокомпетентных лиц вследствие серьезного снижения функционирования иммунной системы [61].

Частый симптом ЦМВ-эзофагита у здоровых лиц – боли в эпигастриальной области и дисфагия, а также описывались случаи манифестации заболевания с развития пищевода кровотечения. В исследовании D. Lim и соавт. почти у 1/2 пациентов наблюдалась коинфекция других органов, включая гортань, желудок, двенадцатиперстную и ободочную кишку [61].

В настоящее время считается, что ЦМВ-инфекция у иммунокомпетентных пациентов не требует лечения, однако риски и преимущества специфического противовирусного лечения для тяжелобольных пациентов не рассмотрены должным образом. Стоит отметить, что в большинстве описанных в литературе случаев ЦМВ-эзофагита пациенты получали терапию ганцикловиrom с положительным эффектом [14, 61].

Кандидозный эзофагит

Эпидемиология

Кандидоз пищевода – наиболее распространенная причина инфекционного эзофагита. В 2017 г. в мире общий уровень заболеваемости кандидозом пищевода среди взрослого населения составил 5,2% [5].

У здоровых лиц *Candida* считается представителем нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако в результате чрезмерного роста грибка в пищеводе, нарушения клеточного иммунитета или совокупности этих факторов данный микроорганизм может стать причиной эзофагита. Также развитию кандидоза способствует повреждение СО пищевода [4]. Основными звеньями патогенеза грибов рода *Candida* являются продукция большого количества адгезинов и ферментов, определяющих инвазивность, а также способность формировать биопленки, которые снижают восприимчивость микроорганизма к противогрибковой терапии и иммунному ответу [22]. Из всех видов *Candida* самый распространенный – *Candida albicans* [4, 8]. Инфицирование *C. albicans* считается наиболее часто ассоциирован-

Степени тяжести кандидозного эзофагита согласно классификация В. Kodsí и соавт. [71]

Степень тяжести	Эндоскопическая картина
1-я	СО пищевода покрыта несколькими приподнятыми белыми бляшками до 2 мм, гиперемирована, отек и эрозивные дефекты СО отсутствуют
2-я	Множественные приподнятые белые бляшки более 2 мм, СО гиперемирована, отечна, дефекты СО отсутствуют
3-я	Сливающиеся, линейные и узловатые приподнятые бляшки с гиперемией и выраженным изъязвлением
4-я	Наблюдается картина, как при 3-й степени. СО разрыхлена. Может определяться сужение просвета пищевода

ным фактором риска развития инфекционного эзофагита у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) и обнаруживается примерно у 50% лиц с наличием жалоб [2]. В ряде исследований продемонстрировано, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с развитием кандидозной инфекции пищевода наблюдалось более низкое количество CD4+ клеток, чем у пациентов с ограниченным поражением ротоглотки, что позволяет сделать вывод о корреляции тяжести иммунодефицита с распространением кандидозной инфекции [15]. Также к факторам, предрасполагающим к развитию инфекции, относятся сахарный диабет, гемобластозы, длительная терапия ингаляционными стероидами, иммуносупрессивными препаратами, препаратами, подавляющими кислотность, и антибиотиками широкого спектра действия [66–68].

Боль или затруднение при глотании – самая частая жалоба при кандидозной инфекции пищевода [3]. Однако заболевание может протекать бессимптомно. В исследовании К. Mimidis и соавт. продемонстрировано, что среди пациентов, у которых отсутствовал какой-либо фактор, предрасполагающий к развитию кандидозного эзофагита, чаще встречались случаи бессимптомного течения заболевания. К тому же выявлено, что данные эндоскопического исследования не коррелировали ни с наличием факторов риска, ни с тяжестью проявления симптомов. Следовательно, кандидозный эзофагит может быть обнаружен у лиц без явных предрасполагающих факторов риска и клинических симптомов [69].

Эндоскопическая картина

При проведении обследования на СО пищевода выявляются белые и белесовато-желтые бляшки и бляшкоподобные налеты, расположенные диффузно по всему пищеводу или локализованные в верхнем, среднем или дистальном сегменте пищевода, налет с трудом снимается биопсийными щипцами, и после его удаления остаются участки осаднения СО [1–5, 14]. Согласно исследованию, проведенному N. Asayama и соавт. [70], снижение иммунной функции пациентов коррелировало со степенью тяжести кандидозного поражения пищевода по классификации В. Kodsí и соавт. (см. таблицу) [71].

Морфологическая картина

При гистологическом исследовании биопсийного материала из подозрительных участков наблюдаются десквамированный паракератоз, острое воспаление, внутриэпителиальный лимфоцитоз и отслоение эпителиальных клеток с грибковой инвазией в эпителий. *Candida* может обнаруживаться в виде бластоконоидий, псевдогиф, реже истинных гиф [22]. Гистологически кандидозный эзофагит подтверждается по наличию псевдогиф, инвазирующих в отделяемый или неповрежденный плоский эпителий. Наряду со

стандартным окрашиванием гематоксилин-эозином существуют дополнительные способы окрашивания грибов, обеспечивающие дополнительную визуализацию, такие как метенамин серебра и PAS-реакция. Ранее считалось, что эзофагоскопия является «золотым стандартом» диагностики кандидоза пищевода, однако, согласно результатам исследования М. Alsomali и соавт., точность диагностики при проведении эндоскопического исследования составила 46%, таким образом, для окончательного подтверждения диагноза также необходимы результаты гистопатологического исследования [5].

Лечение

Пациентам с иммунодефицитом, в частности больным СПИДом, при подозрении на кандидоз пищевода (жалобы на дисфагию и одиофагию, кандидоз ротоглотки), как правило, назначают эмпирическую терапию противогрибковыми препаратами без проведения эндоскопического вмешательства. Если в течение 3–5 дней симптомы не исчезают, для уточнения диагноза необходимо выполнить эзофагоскопию со взятием биоптата [2, 4]. Кандидозный эзофагит требует назначения системной противогрибковой терапии. Первой линией терапии является пероральное или внутривенное назначение флюконазола. Внутривенная терапия назначается пациентам, которые не могут принимать препараты перорально. Рекомендуемый препарат 1-й линии флуконазол следует назначать с начальной дозировки 400 мг, затем по 200–400 мг 1 раз в день в течение 14–21 дня [4]. Корректировка дозы рекомендуется при развитии значительной почечной недостаточности. Другие азолы, такие как вориконазол или итраконазол, демонстрируют аналогичную эффективность при кандидозной инфекции, однако ввиду более высокой частоты возникновения побочных эффектов они относятся к препаратам 2-й линии выбора [14, 72]. При неэффективности терапии 1-й линией выбора, которая определяется как сохранение симптоматики в течение 7–14 дней от начала лечения, назначается альтернативный азольный препарат, также могут быть применены другие классы противогрибковой терапии, включая эхинокандины и полиены [14]. Назначение профилактических противогрибковых схем (пероральный прием флуконазола в дозе 200 мг 3 раза в неделю) рекомендуется для пациентов со случаями тяжелого рецидивирующего эзофагита или у ВИЧ-инфицированных пациентов с крайне низким уровнем CD4+ клеток [14].

Кандидозный эзофагит у иммунокомпетентных лиц

Candida склонна к чрезмерному росту в условиях, при которых происходит нарушение иммунной регуляции на уровне СО, структурной целостности пищевода или его двигательной функции [14]. Назначение топических кортикостероидов при ЭоЭ является важным фактором риска

развития кандидозной инфекции, что связано с нарушением естественной защиты СО. В условиях длительной терапии кортикостероидами уровень заболеваемости кандидозным эзофагитом колеблется от 5 до 30% [14, 73]. Препараты, подавляющие кислотность, в частности ингибиторы протонной помпы, также увеличивают риск развития кандидоза пищевода, что подтверждает гипотезу о защитной функции кислотного барьера ЖКТ [66]. Структурные и функциональные заболевания пищевода, такие как ахалазия кардии, склеродермия, диффузный спазм пищевода, болезни оперированного желудка, являются предрасполагающими факторами развития кандидозной инфекции пищевода у иммунокомпетентных лиц ввиду нарушения транспорта пищевого болуса и как следствие – усиления грибкового роста [14, 68].

При бессимптомной форме заболевания лечение может быть отсрочено, поскольку в большинстве случаев наблюдается спонтанное выздоровление [14, 74]. Иммунокомпетентным лицам в случаях возникновения симптомов назначается системная противогрибковая терапия препаратами 1-й линии в той же дозировке, которая рекомендована при лечении пациентов с иммуносупрессией [14].

Туберкулез пищевода

Эпидемиология

В развитых странах туберкулез ЖКТ встречается крайне редко и в большинстве случаев диагностируется у пациентов с иммуносупрессией [75]. Общая распространенность туберкулезного поражения пищевода составляет около 4,86% от всех форм гастроинтестинального туберкулеза [76].

Патогенез

Как правило, туберкулез пищевода – вторичное заболевание, наиболее частым первичным очагом являются легкие и лимфатические узлы средостения [77]. Случаи первичного туберкулезного поражения пищевода встречаются крайне редко ввиду того, что бактерицидное действие слюны, защитные свойства слизи и устойчивость многослойного плоского эпителия к инфекционному агенту препятствуют инфицированию СО микобактериями [78, 79].

Обычно туберкулез пищевода пропускают как возможную причину формирования стриктуры, к тому же нередко заболевание может имитировать злокачественное новообразование пищевода [77, 80]. Ведущими симптомами туберкулеза пищевода являются дисфагия и загрудинная боль, а также лихорадка неясного генеза и снижение массы тела [76, 77]. В некоторых случаях заболевание может проявиться рвотой кровью вследствие изъязвления пищевода [78].

Эндоскопическая картина

Чаще всего в патологический процесс вовлекается средняя треть пищевода, реже – нижняя треть [77]. Выделяют три формы туберкулеза пищевода – язвенную, стенолитическую и милиарную [78, 79]. Наиболее распространенной формой считается язвенная. При проведении эндоскопического исследования обнаруживается глубокий язвенный дефект с подрытыми краями, дно которого покрыто гнойным налетом. На СО вокруг язвы видны мелкие туберкулезные бугорки. Реже встречаются множественные плоские язвы овальной формы, дно которых покрыто желто-серым фибринозным налетом с казеозным распадом в центре. При стенолитической форме сужение пищевода возникает из-за склеротического утолщения мышечного слоя либо вследствие

рубцового стеноза язвенного дефекта. В случаях, когда туберкулез проявляется инфильтративным ростом в просвет пищевода, требуется дифференциальная диагностика с онкологическим процессом. Крайне редко онкологический процесс и туберкулез пищевода могут развиваться одновременно [77]. Милиарная форма встречается редко и характеризуется мелкими поверхностными узелками серого цвета, располагающимися в подслизистом слое [79].

Морфологическая картина

Плотность туберкулезных гранул в ткани инфицированных органов может быть низкой. Кроме того, туберкулезные гранулемы расположены в подслизистом слое, который часто недостаточно представлен в образцах биопсии, что подчеркивает необходимость множественного и глубокого взятия образцов ткани у пациентов с подозрением на туберкулез пищевода [75]. Во время гистологического исследования идентифицируется характерная гранулематозная воспалительная реакция с формированием казеозных и неказеозных гранул, в которых присутствуют многоядерные гигантские клетки, окруженные валом лимфоцитов [22].

При проведении компьютерной томографии выявляется медиастинальная лимфоаденопатия, однако сходная картина может наблюдаться и у пациентов со злокачественным новообразованием пищевода [3]. При рентгенографии пищевода с сульфатом бария могут выявляться изъязвления СО, псевдоопухольные массы, стриктуры, дефект наполнения в средней и нижней трети пищевода. Для постановки диагноза туберкулеза пищевода необходимы проведение цитологического и гистологического исследований материалов биопсии, обнаружение микобактерий туберкулеза [3, 77]. Осложнения заболевания включают в себя кровотечения из язвенного дефекта, образование трахео-, бронхо- и плевропищеводных свищей, развитие гнойного медиастинита, плеврита, пневмонии, в редких случаях формирование стриктур пищевода [1, 3, 78–80].

Лечение

Как и при любых проявлениях активного заболевания, туберкулез пищевода лечится с помощью противотуберкулезных средств от 6 до 9 мес [14]. Противотуберкулезная терапия у пациентов с туберкулезом пищевода дает положительные результаты [3, 77].

Эзофагит, вызванный ВПЧ

ВПЧ чаще всего ассоциируется с раком шейки матки и развитием генитальных папиллом [81]. В клинической практике пищеводные проявления ВПЧ-инфекции встречаются редко [82, 83]. ВПЧ считается фактором риска развития плоскоклеточных папиллом пищевода, которые являются редкими доброкачественными поражениями пищевода и визуализируются как полиповидные образования с локализацией в дистальных отделах пищевода, чаще всего бессимптомные, и случайно выявляются при проведении эндоскопического исследования [1, 82, 84]. В настоящее время взаимосвязь папилломавирусной инфекции и пищевода папилломатоза все еще не доказана. В литературе описан клинический случай, когда после введения вакцины ВПЧ произошло улучшение состояния пациента [85]. Согласно результатам исследования D. Lavergne и соавт. ДНК ВПЧ содержали 63,6% образцов, взятых из папиллом пищевода, 34,5 и 26,4% взятых из плоскоклеточных карцином среди населения Китая и Южной

Африки соответственно [86]. Однако необходимы более масштабные проспективные исследования для точного определения роли ВПЧ в развитии плоскоклеточных папиллом и канцерогенезе пищевода. У иммунокомпетентных лиц заболевание встречается крайне редко [83].

Эзофагит, вызванный ВПЧ, протекает бессимптомно. Поражения, как правило, обнаруживаются в средней и дистальной части пищевода. Они могут проявляться в виде эритематозных пятен, белых бляшек, узелков. Диагноз ВПЧ-эзофагит ставится на основании гистологического исследования. При проведении иммуногистохимического исследования выявляются койлоцитоз, деформированные и гигантские клетки [87].

Лечение

Поскольку ВПЧ-эзофагит в большинстве случаев протекает бессимптомно, лечение обычно не требуется. Системный интерферон α , блеомицин и этопозид применялись в терапии заболевания [87].

Эзофагит, вызванный вирусом ветряной оспы

Вирус ветряной оспы является относительно редкой причиной инфекционного эзофагита у взрослых. Тем не менее у пациентов с ослабленным иммунитетом заболевание протекает крайне тяжело [2]. К основным жалобам относятся дисфагия и одиофагия, дерматологические проявления заболевания с зудящими везикулярными поражениями. Эндоскопическая картина может варьировать от везикул до некротических изъязвлений без каких-либо характерных проявлений. При гистологическом исследовании наблюдаются баллонная дегенерация, многоядерные гигантские клетки и внутриядерные тельца включения (эозинофильные) [2, 8]. Для постановки окончательного диагноза необходимы вирусологическое исследование и иммуногистохимическое окрашивание [2]. При эзофагите, вызванном вирусом ветряной оспы, назначается ацикловир, фамцикловир или фоскарнет (в резистентных к ацикловиру случаях) [87].

Обсуждение

Ранее инфекционные поражения пищевода рассматривались в основном как маркер иммунодефицита, поскольку, действительно, количество случаев инфекционных эзофагитов у пациентов с ослабленным иммунитетом весьма значительно. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к росту заболеваемости у здоровых лиц.

Патогенез развития инфекционного эзофагита у данной категории пациентов пока еще до конца неясен, вероятно, существует ряд факторов, предрасполагающих к развитию заболевания. Важным фактором риска является снижение местного иммунитета вследствие нарушения структурной целостности пищевода, его двигательной функции и иммунной регуляции на уровне СО [14, 31, 36, 68]. Большую роль в нарушении естественной защиты слизистой пищевода иг-

рает прием топических кортикостероидов, в частности при ЭоЭ, распространенность которого также растет [14, 17]. В мировой литературе описаны случаи сочетанного развития инфекционного и ЭоЭ среди иммунокомпетентных лиц, однако дискуссия о том, какой патологический процесс первичен, продолжается [38–43]. Стоит отметить рост кислотозависимых заболеваний верхних отделов ЖКТ и ассоциированное с этим увеличение кратности и длительности приема антисекреторных препаратов, которые также могут являться фактором, предрасполагающим к развитию инфекции [17, 31, 36, 66].

Наблюдается тенденция и к общему снижению резистентности организма к инфекционным заболеваниям. Наряду с заболеваниями, связанными с относительным ослаблением иммунной системы, такими как сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность, алкоголизм, значительную роль играет глобальное воздействие со стороны окружающей среды [14, 88–90]. Экологические факторы, социально-экономические условия также влияют на распространение инфекционных заболеваний [88, 89]. Такие процессы, как урбанизация, загрязнение воздуха, изменения климата, представляют собой важные аспекты, влияющие на иммунный статус человека [88]. Психологический стресс, неправильное питание, малоподвижный образ жизни, изменения в микробиоме – все это является предикторами развития заболевания, приводящими к снижению антивирусного иммунного ответа, увеличению восприимчивости организма к инфекционному агенту и способствующими его персистенции в организме хозяина [37, 88–92]. Определенную роль играют нерациональное использование антибиотиков и ассоциированный с этим рост антибиотикорезистентности [88].

Таким образом, можно предположить, что тенденция к росту заболеваемости инфекционным эзофагитом среди иммунокомпетентных лиц обусловлена совокупностью факторов, влияющих как на местный иммунный ответ, так и на общее снижение резистентности организма. Однако вопрос понимания основ этиологии и патогенеза инфекционного поражения пищевода у здоровых лиц требует дальнейшего более глубокого изучения.

Заключение

Инфекционные поражения пищевода приобретают все большее значение в связи с их неуклонным ростом как среди пациентов с иммунодефицитом, так и среди здоровых лиц. Несмотря на то, что инфекционный эзофагит среди иммунокомпетентных лиц встречается реже, чем среди пациентов с иммунодефицитом, необходимо допускать возможность существования заболевания у данной категории пациентов и включать его в дифференциальный диагноз. Ранняя диагностика инфекционного эзофагита крайне важна для выработки эффективной тактики лечения и как следствие – снижения риска развития осложнений и неблагоприятных исходов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hoversten P, Kamboj A, Katzka D. Infections of the esophagus: an update on risk factors, diagnosis, and management. *Dis Esophagus*. 2018;31(12). doi: 10.1093/dote/doy094
2. Mulhall BP, Wong RK. Infectious esophagitis. Current treatment options in gastroenterology. 2003;6(1):55-70. doi: 10.1007/s11938-003-0034-5
3. Wilcox CM. Esophagitis in the immunocompromised host. In: Castell DO, Richter JE, eds. The esophagus, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2012:724-39. doi: 10.1002/9781444346220.ch39
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекционного эзофагита. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015 [Ivashkin VT, Juschuk ND, Maev IV, et al. Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii po diagnostike i lecheniju infekcionnogo jezo-fagita. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015 (In Russ.)].
5. Alsomali MI, Arnold MA, Frankel WL, et al. Challenges to "Classic" esophageal candidiasis. *Am J Clin Pathol*. 2017;147:33-42. doi: 10.1093/ajcp/aqw210
6. Robertson KD, Mehta D. Esophageal Candidiasis. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537268/>
7. Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management. *Gastroenterologist*. 1994;2:188-206.
8. Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology*. 1994;106:509-32. doi: 10.1016/0016-5085(94)90613-0
9. McGuinness FE. Tuberculosis of the Gastrointestinal Tract and Peritoneum. In: Clinical Imaging in Non-Pulmonary Tuberculosis. Springer, Berlin, Heidelberg. 2000.
10. Gill RA, Gebhard RL, Dozeman RL, Sumner HW. Shingles esophagitis: endoscopic diagnosis in two patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1984;30:26-7. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72290-5
11. Winkler B, Capo V, Reumann W, et al. Human papillomavirus infection of the esophagus. A clinicopathologic study with demonstration of papillomavirus antigen by the immunoperoxidase technique. *Cancer*. 1985;55:149-55. doi: 10.1002/1097-0142(19850101)55:1<149::aid-ncr2820550123>3.0.co;2-9
12. Rosołowski M, Kierzkiewicz M. Etiology, diagnosis and treatment of infectious esophagitis. *Prz Gastroenterol*. 2013;8(6):333-7. doi: 10.5114/pg.2013.39914
13. Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterology*. 2004;20(1):16-21. doi: 10.1097/00001574-200401000-00005
14. Ahuja NK, Clarke JO. Evaluation and Management of Infectious Esophagitis in Immunocompromised and Immunocompetent Individuals. *Curr Treatment Options Gastroenterol*. 2016;14. doi: 10.1007/s11938-016-0082-2
15. Lopez-Dupla M, Mora Sanz P, Pintado Garcia V. Clinical, endoscopic, immunologic, and therapeutic aspects of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV-infected patients: a survey of 114 cases. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:1771-6.
16. Itoh T, Takahashi T, Kusaka K, et al. Herpes simplex esophagitis from 1307 autopsy cases. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:12. doi: 10.1046/j.1440-1746.2003.03166.x
17. Hoversten P, Wu T-T, Katzka D. Variations in the Clinical Course of Patients With Herpes Simplex Virus Esophagitis Based on Immunocompetence and Presence Underlying Esophageal Disease: 413. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:243-5. doi: 10.14309/00000434-201810001-00413
18. Шулешова А.Г., Минушкин О.Н., Данилов Д.В., Бондарева К.А. Изучение персистенции вирусной инфекции в слизистой оболочке пищевода и ее возможная роль в развитии эрозивного эзофагита; лечебные подходы. *Кремлевская медицина. Клин. вестн*. 2017;3:105-11 [Shuleshova AG, Minushkin ON, Danilov DV, Bondareva KA. Izuchenie persistencii virusnoi infekcii v slizistoï obolochke pishhevoda i ee vozmozhnaja rol' v razvitii jerozivnogo jezo-fagita; lechebnye podhody. *Kremlevskaja medicina. Klin. vestn*. 2017;3:105-11 (In Russ.)].
19. Jones C. Alphaherpesvirus latency: its role in disease and survival of the virus in nature. *Advanc Virus Res*. 1998;51:81-133. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60784-8
20. Wagner EK, Bloom DC. Experimental investigation of herpes simplex virus latency. *Clin Microbiol Rev*. 1997;10(3):419-43. doi: 10.1128/cmr.10.3.419
21. Clinton J. Herpes Simplex Virus Type 1 and Bovine Herpesvirus 1 Latency. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(1):79-95. doi: 10.1128/CMR.16.1.79-95.2003
22. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition 8th Vinay Kumar Abul Abbas Nelson Fausto Jon Aster. 2014.
23. Mosimann F, Cuenoud PF, Steinhauslin F, Wauters JP: Herpes simplex esophagitis after renal transplantation. *Transplant Int*. 1994;7(2):79-82. doi: 10.1111/j.1432-2277.1994.tb01224.x
24. McBane RD, Gross JB Jr. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1991;37:600-3. doi: 10.1016/s0016-5107(91)70862-6
25. Burrig KF, Borchard F, Feiden W, Pftizer P. Herpes oesophagitis. II. Electron microscopical findings. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;404:177-85. doi: 10.1007/bf00704062
26. Feiden W, Borchard F, Burrig KF, Pftizer P. Herpes oesophagitis. I. Light microscopical and immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984; 404:167-76. doi: 10.1007/bf00704061
27. Jazeron JF, Barbe C, Frobert E, et al. Virological diagnosis of herpes simplex virus 1 esophagitis by quantitative real-time PCR assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50:948-52. doi: 10.1128/jcm.05748-11
28. Canalejo E, García DF, Cabello N, García MJ. Herpes esophagitis in healthy adults and adolescents: report of 3 cases and review of the literature. *Medicine*. 2010;89(4):204-10. doi: 10.1097/md.0b013e3181e949ed
29. Marinho AV, Bonfim VM, de Alencar LR, et al. Herpetic esophagitis in immunocompetent medical student. *Case Rep Infect Dis*. 2014;2014:930459. doi: 10.1155/2014/930459
30. Wishingrad M. Sexually transmitted esophagitis: primary herpes simplex virus type 2 infection in a healthy man. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:845-6. doi: 10.1016/s0016-5107(99)70172-0
31. DiPalma JA, Brady CE. Herpes simplex esophagitis in a nonimmunocompetent host with gastroesophageal reflux. *Gastrointest Endosc*. 1984;30:24-5. doi: 10.1016/s0016-5107(84)72289-9
32. Galbraith JCT, Shafran SD. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent patient: report of four cases and review. *Clin Infect Dis*. 1992;14:894-901. doi: 10.1093/clinids/14.4.894
33. Buss DH, Scharyj M. Herpes virus infection of the esophagus and other visceral organs in adults. Incidence and clinical significance. *Am J Med*. 1979;66:457-62. doi: 10.1016/0002-9343(79)91068-4
34. Genereau T, Rozenberg F, Bouchaud O, et al. Herpes esophagitis: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:397-407. doi: 10.1111/j.1469-0691.1997.tb00275.x
35. Nash G, Ross JS. Herpetic esophagitis: a common cause of esophageal ulceration. *Hum Pathol*. 1974;5:339-45. doi: 10.1016/s0046-8177(74)80116-4
36. Pazin GJ. Herpes simplex esophagitis after trigeminal nerve surgery. *Gastroenterology*. 1978;74:741-3. doi: 10.1016/0016-5085(78)90254-8
37. Ashcraft KA, Hunzeker J, Bonneau RH. Psychological stress impairs the local CD8+ T cell response to mucosal HSV-1 infection and allows for increased pathogenicity via a glucocorticoid receptor-mediated mechanism. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(7):951-63. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.04.010
38. Lindberg G, Eldik R, Saboorian M. A case of herpes esophagitis after fluticasone propionate for eosinophilic esophagitis. Nature clinical practice. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;5:527-30. doi: 10.1038/npcgasthep1225
39. Zimmermann D. Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals With Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Reports J*. 2016;3:165-8. doi: 10.14309/crj.2016.38
40. Franulovic ZO, Lesar T, Busic N, Tešović G. Herpes simplex primo infection in an immunocompetent host with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Int*. 2013;55(3):e38-41. doi: 10.1111/ped.12027
41. Squires KA, Cameron DJ, Oliver M, de Fonseca Junqueira JC. Herpes simplex and eosinophilic oesophagitis: The chicken or the egg? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):246-50. doi: 10.1097/mpg.0b013e318175b7b3

42. Monsanto P, Almeida N, Cipriano MA, et al. Concomitant herpetic and eosinophilic esophagitis: A causality dilemma. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(3):361-3.
43. Sherrill JD, Кс К, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol.* 2014;7(3):718-29. doi: 10.1038/mi.2013.90
44. Kato S, Yamamoto R, Yoshimitsu S, et al. Herpes simplex esophagitis in the immunocompetent host. *Dis Esophagus.* 2005;18(5):340-4. doi: 10.1111/j.1442-2050.2005.00510.x
45. Ramanathan J, Rammouni M, Baran Jr J, et al. Herpes simplex virus esophagitis in the immunocompetent host: an overview. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:2171-6. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02299.x
46. Шестакова И.В., Малышев Н.А., Лебедев В.В. и др. Клинические рекомендации. Цитомегаловирусная болезнь у взрослых. 2016 [Shetstakova IV, Malyshev NA, Lebedev VV, et al. Klinicheskie rekomendacii. Citomegalovirusnaja bolezn' u vzroslyh. 2016 (In Russ.)]. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/tsitomegalovirusnaya-boleznu-vzroslykh_14305/
47. Wang HW, Kuo CJ, Lin WR, et al. The clinical characteristics and manifestations of cytomegalovirus esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016;29:392-9. doi: 10.1111/dote.12340
48. Marques S, Carmo J, Pinto D, et al. Cytomegalovirus disease of the upper gastrointestinal tract: a 10-year retrospective study. *GE Port J Gastroenterol.* 2017;24:262-8. doi: 10.1159/000479232
49. Bonetti LR, Losi L, Greagorio C, et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:1228-35. doi: 10.3109/00365521.2011.594083
50. Péter A, Telkes G, Varga M, et al. Endoscopic diagnosis of cytomegalovirus infection of upper gastrointestinal tract in solid organ transplant recipients: Hungarian single-center experience. *Clin Transplant.* 2004;18:580-4. doi: 10.1111/j.1399-0012.2004.00230.x
51. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc.* 1994;40:481-4. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70215-2
52. Featherstone RJ, Camero LG, Khatib R, et al. Massive esophageal bleeding in achalasia complicated by cytomegalovirus esophagitis. *Ann Thorac Surg.* 2005;59:1021-2. doi: 10.1016/0003-4975(94)00744-r
53. Kanda K, Kume K, Yoshikawa I, et al. Cytomegalovirus esophagitis with massive upper GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:741-3. doi: 10.1016/s0016-5107(04)00184-1
54. Mayeux GP, Smith JW. Massive esophageal bleeding from cytomegalovirus esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:626. doi: 10.1016/0003-4975(94)00744-r
55. Theise ND, Rotterdam H, Dieterich D. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: diagnosis by endoscopic biopsy. *Am J Gastroenterol.* 1991;86:1123-6.
56. Maiorana A, Baccarini P, Foroni M, et al. Human cytomegalovirus infection of the gastrointestinal tract in apparently immunocompetent patients. *Hum Pathol.* 2003;34:1331-6. doi: 10.1016/j.humpath.2003.08.005
57. Weile J, Streeck B, Muck J, et al. Severe cytomegalovirus-associated esophagitis in an immunocompetent patient after short-term steroid therapy. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3031-3. doi: 10.1128/jcm.00143-09
58. Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Varbobitis IC, et al. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. *Viral J.* 2008;5:47. doi: 10.1186/1743-422x-5-47
59. Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1603-6. doi: 10.1086/379711
60. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300:413-22. doi: 10.1001/jama.2008.697
61. Lim DS, Lee TH, Jin SY, et al. Cytomegalovirus esophagitis in an immunocompetent patient: case report. *Turk J Gastroenterol.* 2014;25:571-4. doi: 10.5152/tjg.2014.4073
62. Sylwester AW, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. *J Exp Med.* 2005;202:673-85. doi: 10.1084/jem.20050882
63. Greenberg PD, Riddell SR. Deficient cellular immunity—finding and fixing the defects. *Science.* 1999;285:546-51. doi: 10.1126/science.285.5427.546
64. Reddehase MJ. Antigens and immunoevasins: opponents in cytomegalovirus immune surveillance. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:831-44. doi: 10.1038/nri932
65. Einsele HE, Rufer RN, Sinzger C, et al. Infusion of cytomegalovirus (CMV)-specific T cells for the treatment of CMV infection not responding to antiviral chemotherapy. *Blood.* 2002;99:3916-22. doi: 10.1182/blood.v99.11.3916
66. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis. *Dis Esophagus.* 2016;29:479-83. doi: 10.1111/dote.12354
67. Yakoob J, Jafri W, Abid S, et al. Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2328-31. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07772.x
68. Underwood JA, Williams JW, Keate RF. Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients. *Dis Esophagus.* 2003;16:66-9. doi: 10.1046/j.1442-2050.2003.00305.x
69. Mimidis K, Papadopoulos V, Margaritis V, et al. Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: Are they always present? *Int J Clin Pract.* 2005;59:210-3. doi: 10.1111/j.1742-1241.2004.00249.x
70. Asayama N, Nagata N, Shimbo T, et al. Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodsi's classification. *Dis Esophagus.* 2014;27:214-9. doi: 10.1111/dote.12102
71. Kodsi BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, et al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. *Gastroenterology.* 1976;71:715-9. doi: 10.1016/s0016-5085(76)80347-2
72. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35. doi: 10.1086/596757
73. Von AU, Malfertheiner P. Eosinophilic esophagitis – treatment of eosinophilic esophagitis with drugs: corticosteroids. *Dig Dis.* 2014;32:126-9. doi: 10.1159/000357089
74. Lee SP, Sung IK, Kim JH, et al. The clinical course of asymptomatic esophageal candidiasis incidentally diagnosed in general health inspection. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:1444-50. doi: 10.3109/00365521.2015.1057519
75. Welzel TM, Kawan T, Bohle W, et al. An unusual cause of dysphagia: esophageal tuberculosis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010;19: 321-4. doi: 10.1055/s-0029-1225742
76. Кузьмина О.А., Таланова О.С., Холева А.О. и др. Туберкулез пищевода. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Мед. науки. 2012;4(24):82-9 [Kuz'mina OA, Talanova OS, Holeva AO, et al. Tuberkulez pishhevoda. Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Povolzhskij region. Med. nauki. 2012;4(24):82-9 (In Russ.)].
77. Jain SK, Jain S, Jain M, Yaduvanshi A. Esophageal tuberculosis: is it so rare? Report of 12 cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:287-91. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05456.x
78. Jain SS, Somani PO, Mahey RC, et al. Esophageal tuberculosis presenting with hematemesis. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(11):581-3. doi: 10.4253/wjge.v5.i11.581
79. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка. М.: МЕДпресс-информ, 2010 [Chernehovskaja NE. Endoscopic diagnosis of diseases of the esophagus, stomach. Moscow: MEDpress-inform, 2010 (In Russ.)].
80. Mbiine, et al. Tuberculosis as a primary cause of oesophageal stricture: a case report. *J Cardiothor Surg.* 2018;13:58. doi: 10.1186/s13019-018-0743-4
81. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27. doi: 10.1056/nejmoa021641
82. Bohn OL, Navarro L, Saldivar J, Sanchez-Sosa S. Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. *World J Gastroenterol.* 2008;14:7107. doi: 10.3748/wjg.14.7107
83. Quarto G, Sivero L, Somma P, et al. A case of infectious esophagitis caused by human papilloma virus. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008;54:317-21.
84. Tabatabaei SA, Moghadam NA, Ahmadinejad M, et al. Giant esophageal squamous papilloma: a case report. *J Dig Dis.* 2009. doi: 10.1111/j.1751-2980.2009.00390.x
85. Gençdal G, Degirmencioglu S, Akyıldız M. Diffuse esophageal squamous papillomatosis covering the entire esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:A28. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.020

86. Lavergne D, de Villiers E-M. Papillomavirus in esophageal papillomas and carcinomas. *Int J Cancer*. 1999;80:681-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<681::aid-ijc8>3.0.co;2-a
87. Devuni D, Birk J, et al. Esophagitis Differential Diagnoses. Medscape article/174223. 2019. <https://emedicine.medscape.com/article/174223-differential>
88. Krämer A, Kretzschmar M, Krickeberg K. Modern Infectious Disease Epidemiology: Concepts, Methods, Mathematical Models, and Public Health. 2010. doi: 10.1007/978-0-387-93835-6
89. Brodin P, Jojic V, Gao T, et al. Variation in the Human Immune System Is Largely Driven by Non-Heritable Influences. *Cell*. 2015;160:37-47. doi: 10.1016/j.cell.2014.12.020
90. Liston A, Carr E, Linterman M. Shaping Variation in the Human Immune System. *Trends Immunol*. 2016;37:637-46. doi: 10.1016/j.it.2016.08.002
91. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science*. 2012;336:1268-73. doi: 10.1126/science.1223490
92. Gjevestad GO, et al. Effects of exercise on gene expression of inflammatory markers in human peripheral blood cells: a systematic review. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015;9:34. doi: 10.1007/s12170-015-0463-4

Поступила 18.05.2020