

УДК 615.37+616-053.8+615.218.3+616.329-002+616.211-002.193
DOI: 10.56871/RBR.2025.30.88.010

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ КАК РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Анна Николаевна Косова, Александра Юрьевна Пырх

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Анна Николаевна Косова — ассистент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии, врач-педиатр, аллерголог-иммунолог. E-mail: kosova@lahtaclinic.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5540-4066> SPIN: 8448-2479

Для цитирования: Косова А.Н., Пырх А.Ю. Эозинофильный эзофагит как редкое осложнение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. Клинический случай. Российские биомедицинские исследования. 2025;10(1):99–103.

DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.88.010>

Поступила: 23.01.2025

Одобрена: 05.03.2025

Принята к печати: 09.04.2025

Резюме. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный болезнь-модифицирующий метод лечения аллергии, который позволяет выработать долгосрочную толерантность к аллергену. Терапия заключается в том, что после подтверждения IgE-зависимой сенсibilизации к конкретному аллергену пациент может получать лечение препаратом этого аллергена. Терапия может проводиться препаратами для сублингвального применения либо подкожными инъекциями. Наиболее распространена и эффективна АСИТ при респираторных формах аллергии — рините и бронхиальной астме аллергенами пыльцы и клещей домашней пыли. Об эффективности применения аллергенов животных данных пока недостаточно. По жизненным показаниям проводится АСИТ ядами перепончатокрылых, и в некоторых странах — пищевыми аллергенами. Длительность терапии — от 3 до 5 лет, за исключением терапии ядами насекомых и аллергенами пищи, когда аллерген рекомендуется принимать пожизненно для поддержания толерантности. Сама толерантность формируется уже через 4–6 месяцев от начала лечения и сохраняется годами. Наиболее безопасная в плане развития анафилактических реакций — сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия (СЛИТ). Тем не менее описаны случаи развития редкого осложнения СЛИТ — эозинофильного эзофагита (ЭоЭ). В данном клиническом случае приводится пример развития ЭоЭ у 27-летнего мужчины через 4 недели от старта СЛИТ таблетированным препаратом аллергенов луговых трав. Симптомы ЭоЭ быстро разрешились в течение нескольких дней после отмены СЛИТ. Описаны возможные варианты продолжения АСИТ при развитии ЭоЭ и конкретно у этого пациента.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ), поллиноз

DOI: 10.56871/RBR.2025.30.88.010

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS AS A RARE COMPLICATION OF SUBLINGUAL ALLERGEN-SPECIFIC ALLERGEN IMMUNOTHERAPY. CLINICAL CASE

© Anna N. Kosova, Alexandra Yu. Pyrkh

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Anna N. Kosova — Assistant of the Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology, pediatrician, allergologist-immunologist. E-mail: kosova@lahtaclinic.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5540-4066> SPIN: 8448-2479

For citation: Kosova AN, Pyrkh AYu. Eosinophilic esophagitis as a rare complication of sublingual allergen-specific allergen immunotherapy. Clinical case. Russian Biomedical Research. 2025;10(1):99–103. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2025.30.88.010>

Received: 23.01.2025

Revised: 05.03.2025

Accepted: 09.04.2025

Abstract. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) is the only disease-modifying method of allergy treatment that allows the development of long-term tolerance to an allergen. The therapy is that after confirmation of IgE-dependent sensitization to a particular allergen, the patient can receive treatment with a preparation of this allergen. The most common and effective ASIT for respiratory forms of allergy — rhinitis and bronchial asthma — is allergen therapy with pollen and house dust mite allergens. There is still insufficient data on the effectiveness of animal allergens. For vital indications, ASIT is performed with allergenic venoms of webworms and, in some countries, with food allergens. The duration of therapy is from 3 to 5 years, except for therapy with insect venoms and food allergens, when it is recommended to take the allergen for life to maintain tolerance. Tolerance itself is formed after 4–6 months from the start of treatment and is maintained for years. The safest in terms of anaphylactic reactions is sublingual allergen-specific immunotherapy (SLIT). However, cases of eosinophilic esophagitis (EoE), a rare complication of SLIT, have been described. The present case report describes the development of EoE in a 27-year-old man 4 weeks after starting SLIT with a tablet preparation of meadow grass allergens. The symptoms of EoE resolved rapidly within a few days of SLIT withdrawal. Possible options for continuing ASIT in the development of EoE and specifically in this patient are described.

Keywords: allergen immunotherapy (AIT), eosinophilic esophagitis (EoE), sublingual immunotherapy (SLIT), pollinosis



ВВЕДЕНИЕ

Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) — единственный болезнь-модифицирующий метод лечения аллергии, который позволяет выработать долгосрочную толерантность к аллергену. Суть терапии заключается в том, что после подтверждения IgE-зависимой сенсibilизации к конкретному аллергену пациент может получать лечение препаратом этого аллергена. В основе формирования толерантности лежит индуцирование аллерген-специфических Т-регуляторных клеток (T-reg), которые с помощью супрессорных цитокинов модулируют специфический Т- и В-клеточный ответ [1]. Это приводит к усилению выработки специфических IgG4, блокирующих действие IgE, функциональному ограничению тучных клеток, базофилов и эозинофилов и формированию долгосрочной толерантности к аллергену. Терапия может проводиться препаратами для сублингвального применения либо подкожными инъекциями. У каждого метода есть свои плюсы и минусы. Наиболее распространена и эффективна АСИТ при респираторных формах аллергии — рините и бронхиальной астме аллергенами пыльцы и клещей домашней пыли. Об эффективности применения аллергенов животных данных пока недостаточно. По жизненным показаниям проводится АСИТ ядами перепончатокрылых, и в некоторых странах — пищевыми аллергенами. Длительность терапии составляет от 3 до 5 лет, за исключением терапии ядами насекомых и аллергенами пищи, когда аллерген рекомендуется принимать пожизненно для поддержания толерантности. Сама толерантность формируется уже через 4–6 месяцев от начала лечения и сохраняется годами. Методу более 100 лет, его основоположники — Леонард Нун и Джон Фриман — впервые опубликовали результаты своей работы — терапии сенной лихорадки подкожными инъекциями водных пыльцевых экстрактов — в журнале *The Lancet* в 1911 году [2]. За многие годы методика АСИТ совершенствовалась, появились эффективные и стандартизированные препараты с высоким профилем безопасности.

Сублингвальная аллерген-специфическая иммунотерапия (СЛИТ) наиболее безопасна в плане развития системных аллергических реакций (не зарегистрировано ни одного случая, требующего введения эпинефрина) и часто является методом выбора [3]. Тем не менее описаны случаи развития редкого осложнения СЛИТ — эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) [4–6].

Типичные побочные реакции при применении СЛИТ — локальные (жжение под языком) и умеренное обострение аллергического риноконъюнктивита в начале терапии. Эти явления успешно купируются антигистаминными препаратами и при необходимости — топическими стероидами без прекращения АСИТ. В течение 2–4 недель эти симптомы, как правило, проходят.

Эозинофильный эзофагит — редкое (менее 1% случаев по данным инструкции к препарату АСИТ) осложнение сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии. ЭоЭ — хроническое, иммуно/антиген-опосредованное забо-

левание пищевода, клинически характеризующееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, а гистологически — воспалением с преобладанием эозинофилов [7–13].

В основе патогенеза лежит генетически детерминированное нарушение эпителиальной функции пищевода, что и приводит к несостоятельности его барьерной функции и развитию Th2-воспаления. В основном триггерами являются пищевые аллергены. Гораздо реже встречаются случаи провокации аэроаллергенами — сезонные обострения ЭоЭ у пациентов с аллергическим ринитом на фоне цветения значимых растений. СЛИТ пыльцевыми аллергенами также может быть триггером и, как правило, это является противопоказанием для продолжения СЛИТ [3, 4].

ЭоЭ ранее относили к аллергическим заболеваниям, протекающим по смешанному механизму: тип I, IgE-зависимый и тип IV — гиперчувствительность замедленного типа. Современная классификация относит ЭоЭ к IVb типу аллергических реакций, в основе которых лежит Th2-воспаление. Th2 продуцируют множество цитокинов — интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13, ИЛ-31 и эотаксины I–III. Ключевая роль принадлежит ИЛ-4 и ИЛ-13, индуцирующих переключение В-лимфоцитов на синтез IgE. ИЛ-13 также ответственен за ремоделирование тканей, вовлеченных в хроническое воспаление. ИЛ-5 обеспечивает привлечение эозинофилов из костного мозга и их персистенцию в очаге воспаления. Дегрануляция эозинофилов и высвобождение их эндогенных протеаз способствует дальнейшему повреждению тканей, хронизации воспаления и усугублению дефекта барьерной функции эпителия [14].

ЭоЭ ранее считался редким заболеванием. Однако в настоящее время отмечается все больше публикаций и рост заболеваемости, что, вероятно, связано с внедрением знаний в практику и продолжением изучения данной патологии.

Первые публикации об эозинофилии пищевода появились в 70-х годах XX века. В Российской Федерации рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ впервые вышли в 2013 году [9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, мужчина 27 лет, с сезонным аллергическим риноконъюнктивитом, сенсibilизацией к луговым травам. Жалобы в течение нескольких лет, клинические проявления нарастают в динамике. Сенсibilизация к луговым травам была подтверждена с помощью прик-тестов.

С февраля 2022 года начат первый курс СЛИТ. Согласно инструкции к препарату, пациент проглатывал слюну после растворения таблетки. В первую неделю терапии отмечалась умеренная местная реакция (жжение слизистой оболочки под языком), что встречается часто при СЛИТ и ожидается на начальных этапах терапии. На фоне приема антигистаминных препаратов указанные симптомы уменьшились и в дальнейшем уже не беспокоили и без медикаментозной поддержки.

Примерно через месяц от старта терапии у пациента впервые появились симптомы дисфагии, чему он не придавал значения и не связал со СЛИТ. О своих симптомах пациент сообщил только через 2 недели, так как они стали ежедневными, и возникла очень интенсивная боль при глотании, со слов пациента, «до слез». Были также жалобы на периодический дискомфорт в носоглотке, ощущение нехватки воздуха и надсадный кашель длительностью до нескольких минут после приема пищи, преимущественно днем.

Клинически заподозрен ЭоЭ, и сразу после сообщения пациентом о побочном эффекте препарата СЛИТ была прервана, что привело к быстрому разрешению клинической картины. Пациент был осмотрен оториноларингологом (ЛОРОм), патологии со стороны ЛОР-органов не выявлено.

В ближайшие дни было проведено эндоскопическое исследование (эзофагогастродуоденоскопия — ЭГДС). В силу непродолжительного времени приема СЛИТ макроскопическая картина не была убедительной и расценивалась лишь как подозрение на ЭоЭ. При гистологическом исследовании шести биоптатов слизистой оболочки пищевода выявлено до 50 эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$ при допустимых значениях для пищевода до 15, что подтвердило диагноз ЭоЭ.

Поскольку после отмены препарата симптомы дисфагии полностью купировались в течение 1–2 дней, медикаментозная терапия эзофагита не назначалась. На повторной эндоскопии, проведенной через 10 месяцев, наблюдалась нормальная картина слизистой оболочки. Биопсия без признаков эзофагита.

Несмотря на развитие серьезного осложнения СЛИТ, пациент был настроен на продолжение АСИТ в следующем сезоне (каждый сезон СЛИТ пыльцевыми аллергенами начинается за 4 месяца до начала цветения и длится до конца цветения), т.к. симптомы поллиноза сильно нарушали качество жизни. Рассматривалась возможность продолжения СЛИТ на фоне стандартной терапии ЭоЭ (ингибиторы протонной помпы (ИПП), будесонид либо флутиказон), что не исключало бы возможного обострения. Рассматривалась возможность продолжения СЛИТ «под прикрытием» препаратом Дупилумаб, применяемым для лечения ЭоЭ. Однако, учитывая нормальные результаты повторной эндоскопии с биопсией, получение данной терапии в рамках обязательного медицинского страхования было исключено. Переход на подкожную иммунотерапию (ПКИТ) также был нежелателен ввиду отсутствия стандартизированных препаратов для ПКИТ.

Есть исследования, подтверждающие возможность продолжения СЛИТ при условии сплевывания слюны после сублингвальной экспозиции препарата [5]. Перед возобновлением СЛИТ пациенту было проведено эндоскопическое исследование с биопсией, показавшее отсутствие эозинофильного воспаления в пищеводе. Терапия была продолжена. При таком способе проведения СЛИТ пациент в 2023 году успешно прошел полностью первый предсезонно-сезонный курс терапии без побочных эффектов и с положительным результатом в виде уменьшения симптомов поллиноза. В насто-

ящее время лечение продолжается (2-й курс из необходимых трех), это говорит о том, что продолжение СЛИТ возможно и эффективно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный пример демонстрирует, что в случае развития ЭоЭ на фоне СЛИТ продолжение СЛИТ причинно-значимым аллергеном возможно. Для успешного продолжения терапии необходимо соблюдение определенных условий: достижение полной ремиссии ЭоЭ перед возвращением к СЛИТ, сплевывание слюны после сублингвальной экспозиции аллергена.

В нашем случае продолжение СЛИТ было осуществлено через год, что продиктовано особенностями СЛИТ пыльцевыми аллергенами — предсезонно-сезонный протокол, когда лечение начинается за 4 месяца до цветения и продолжается весь период цветения. Такой длительный интервал обеспечил полную ремиссию ЭоЭ у пациента. Повторную эндоскопию с биопсией проводили уже непосредственно перед запланированным продолжением СЛИТ.

В случае использования СЛИТ с круглогодичным протоколом необходимо ориентироваться на сроки стандартной ремиссии ЭоЭ. В большинстве случаев повторные эндоскопии пищевода с биопсией через 2 месяца элиминации причинного аллергена обнаруживают полное разрешение эозинофилии пищевода [8].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

Компании-производителю о возникшем осложнении было сообщено.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

The manufacturer was informed about the complication that had arisen.

ЛИТЕРАТУРА

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R.C.S. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet.* 1911;180(4580).
3. De Filippo M., Votto M. et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):27–30.
4. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. Maureen Egan, Dan Atkins. Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):43.
5. A case series of sublingual immunotherapy-induced eosinophilic esophagitis: stop or spit. Yasuhiro Fujiwara, Fumio Tanaka et al. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(6):1607–1611.
6. Votto M., De Filippo M., Caminiti L. et al. Review. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):814–823. DOI: 10/1111/pai.13458.
7. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., Atkins D., Attwood S.E., Bonis P.A., Burks A.W., Chehade M., Collins M.H., Dellon E.S., Dohil R., Falk G.W., Gonsalves N., Gupta S.K., Katzka D.A., Lucendo A.J., Markowitz J.E., Noel R.J., Odze R.D., Putnam P.E., Richter J.E., Romero Y., Ruchelli E., Sampson H.A., Schoepfer A., Shaheen N.J., Sicherer S.H., Spechler S., Spergel J.M., Straumann A., Wershil B.K., Rothenberg M.E., Aceves S.S. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3.
8. Wright B.L., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis. MOC: Difficult Cases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1799–1801.
9. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):50–72.
10. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
11. Листопадова А.П., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. и др. Сопоставления морфологических особенностей хронического эзофагита с уровнем цитокинов и нейропептидов у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями. Медицина: теория и практика. 2019;4(1):164–171.
12. Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Алтунин В.В. и др. Аллергия у детей. М.: Педиатр; 2011. EDN: QMMLXP.
13. Насыров Р.А., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Калинина Е.Ю., Гнутов А.А. Морфологические особенности пищевода в норме и при патологии. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(3):4–13.
14. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–2874.

REFERENCES

1. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189.
2. Noon L., Cantab B.C., Eng F.R.C.S. Prophylactic inoculation against hay fever. *The Lancet.* 1911;180(4580).
3. De Filippo M., Votto M. et al. Safety of allergen-specific immunotherapy in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2022;33(Suppl 27):27–30.
4. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. Maureen Egan, Dan Atkins. Review. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(8):43.
5. A case series of sublingual immunotherapy-induced eosinophilic esophagitis: stop or spit. Yasuhiro Fujiwara, Fumio Tanaka et al. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(6):1607–1611.
6. Votto M., De Filippo M., Caminiti L. et al. Review. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: Lights and shadows. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32(5):814–823. DOI: 10/1111/pai.13458.
7. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., Atkins D., Attwood S.E., Bonis P.A., Burks A.W., Chehade M., Collins M.H., Dellon E.S., Dohil R., Falk G.W., Gonsalves N., Gupta S.K., Katzka D.A., Lucendo A.J., Markowitz J.E., Noel R.J., Odze R.D., Putnam P.E., Richter J.E., Romero Y., Ruchelli E., Sampson H.A., Schoepfer A., Shaheen N.J., Sicherer S.H., Spechler S., Spergel J.M., Straumann A., Wershil B.K., Rothenberg M.E., Aceves S.S. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3.
8. Wright B.L., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis. MOC: Difficult Cases. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1799–1801.
9. Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapovaliants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. Latest data. *Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019;8(2):50–72. (In Russian).
10. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–1033.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
11. Listopadova A.P., Novikova V.P., Zamyatina Yu.E. i dr. Comparison of morphological features of chronic esophagitis with the level of cytokines and neuropeptides in children with concomitant allergic diseases. *Medsina: teoriya i praktika.* 2019;4(1):164–171. (In Russian).
12. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Altunin V.V. i dr. Allergy in children. Moscow: *Pediatr*; 2011. (In Russian). EDN: QMMLXP.
13. Nasyrov R.A., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Kalinina E.Yu., Gnutov A.A. Morphological features of the esophagus in norm and in pathology. *Universitetskiy terapevticheskiy vestnik.* 2022;4(3):4–13. (In Russian).
14. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: an EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–2874.