

РАЗДЕЛ 1 ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭОЗИНОФИЛИТЫ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР)

БАРХИНА Т.Г.¹, УТЕШЕВА В.А.², ГУЩИН М.Ю.¹, ЮДИНА Е.Б.¹, ХАЙРУЛЛИН Р.М.³

MORPHOLOGICAL ASPECTS OF DIAGNOSTICS OF EOSINOPHILITIES (REVIEW)

BARKHINA T.G., UTESHEVA V.A., GUSHCHIN M.Y., YUDINA E.B., KHAYRULLIN R.M.

¹ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН (директор – профессор О.В. Макарова); ²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы (директор – профессор А.И. Крюков); ³ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минобрнауки РФ (ректор – профессор Б.М. Костишко).

В обзоре анализируются морфологические аспекты диагностики новой группы нозологий, связанных с иммунологическими и, частично, с аллергическими проявлениями в органах дыхательной и пищеварительной систем, как непосредственно соприкасающихся с условиями внешней среды. Это сравнительно недавно идентифицированная группа патологий, связанных с нарушениями в функциях эозинофилов и проявляющихся симптомами, сходными с аллергическими. Они названы эозинофилидами. Такие заболевания впервые были обнаружены среди патологий носовой полости и были названы неаллергическими ринитами. Кроме ринитов известны и другие формы эозинофилидов. Наиболее известен эозинофильный эзофагит, эозинофильный гастрит и эозинофильный дуоденит. Существуют в настоящее время и другие подобные патологии, связанные с нарушениями функций гранулоцитов. Разработана клиническая дифференциальная диагностика аллергического и неаллергического ринитов, одним из разновидностей которого является неаллергический ринит с эозинофильным синдромом. Только клиническая диагностика этого заболевания не дает полной картины процесса. На основе анализа литературных данных и результатов собственных исследований авторы считают необходимым для понимания сути патологических процессов при эозинофилидах и их клинических проявлений производить развёрнутую патоморфологическую диагностику поражённых органов на основе ряда предлагаемых авторами критериев.

Ключевые слова: неаллергический ринит с эозинофильным синдромом, эозинофилиды,

клинико-морфологический анализ

In the review analyzed morphological aspects of diagnosis of a new group of nosology, which associated with immunological and partly with allergic manifestations in respiratory and digestive systems, as systems which have direct contact with the environmental conditions. This is a relatively newly identified pathology associated with disturbances in the functions of eosinophils and in which exhibits symptoms similar to allergies. They are named eosinophilites. Such diseases were first detected among pathologies of the nasal cavity and were called non-allergic rhinitis. Also is known besides rhinitis other forms eosinophilites. The most famous is eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastritis and eosinophilic duodenitis. There are now other similar pathology, associated with dysfunction of granulocytes. Most developed the clinical differential diagnostics of allergic and not allergic rhinitis and one of the species which is nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome. Only clinical diagnosis of this disease does not give a complete picture of the process. Based on the analysis of literature data and the results of their own research authors believe that for understanding of pathological processes of eosinophilites and their clinical manifestations need advanced pathomorphological diagnostics of affected organs based on the criteria suggested by the authors.

Keywords: non-allergic rhinitis with eosinophilic syndrome, eosinophilitis, clinical-morphological analysis

Современная медицина дополняется новыми нозологиями заболеваний, которые в значительной мере связаны с изменениями экологической ситуации. Ведущее значение в этой проблеме имеет явление дискоординации функций систем организма, непосредственно сообщающихся с внешней средой. Кроме того, большая часть новых нозологий в той или иной мере связана с местными иммунными реакциями и с их аллергическими проявлениями, либо аналогичными реакциями.

Таблица 1.

Классификация ринитов по ARIA [2]

Бактериальный	Вирусный
	Бактериальный
	Обусловленный другими агентами, вызывающими инфекционные процессы
Аллергический	Интермиттирующий
	Персистирующий
Профессиональный	Интермиттирующий
	Персистирующий
Медикаментозный	Аспириновый
	Вызванный другими лекарствами
Гормональный	
Прочие формы ринита	Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (НАРЭС)
	Вызванный различными раздражителями
	Пищевой
	Психогенный (эмоциональный)
	Атрофический
Идиопатический	

Эти нозологии названы «эозинофилиями» в широком понимании этого термина. В зарубежной и отечественной литературе такие заболевания обычно называются по локализации процесса. Впервые такой термин, а также представление о такой патологии, как самостоятельном заболевании, были присвоены эозинофильному риниту, который авторами был назван NARES, то есть «non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome» [1]. В нашем обзоре далее такой эозинофильный ринит будет сокращённо обозначаться как НАРЭС (неаллергический ринит с эозинофильным синдромом).

В соответствии с предложением номенклатурного комитета по аллергии было выделено две основные формы ринита: аллергическая и неаллергическая. Аллергические и неаллергические риниты являются часто встречающимися патологиями в мировой практике. Самая последняя классификация и основанная на ней дифференциальная диагностика ринитов отражена в ARIA - «Allergic Rhinitis and its Impact on Astma» (аллергический ринит и его влияние на астму) [2], (табл. 1).

Симптомы, развивающиеся в полости носа в результате иммунологически опосредованной реакции гиперчувствительности, присущи аллергическому риниту (далее - АР). АР - это самая распространенная форма неинфекционного ринита, развивающегося в результате IgE-опосредованного иммунного ответа на аллергены. Все другие формы ринита, в которых участие аллергических механизмов не доказано, предложено относить к

неаллергическому риниту (далее - НАР). Термин «вазомоторный ринит» в настоящее время не используется, так как его симптомы могут быть проявлениями аллергического и неаллергического ринитов. Согласно общепринятому определению, под АР следует понимать заболевание слизистой оболочки полости носа, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистых оболочек носовой полости и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенностью (обструкцией) носа, выделениями (ринореей), чиханием, зудом в носу. НАР — это не опосредованное IgE заболевание с хроническими носовыми симптомами, такими как заложенность, ринорея, чихание. Некоторые авторы подчеркивают, что для НАР характерно отсутствие такого типичного для АР назального симптома, как зуд [3, 4, 5].

Впервые НАРЭС был описан [1]. Авторы обследовали 52 пациента с круглогодичным ринитом, с жалобами на ринорею, пароксизмами чихания, стеканием слизи по задней стенке глотки, затруднением носового дыхания, снижением обоняния. У обследуемых пациентов не отмечалось в анамнезе бронхиальной астмы, полипоза носа, синуситов, средних отитов. В назальном секрете было отмечено повышенное количество эозинофилов, однако маркеры аллергии отсутствовали. Это подтверждалось нормальным уровнем общего сывороточного IgE, отсутствием специфических IgE в сыворотке, отрицательными кожными пробами [1]. Частота встречаемости НАРЭС по данным

разных авторов составляет от 13 до 33 % всех пациентов с НАР. В [4] у 81 пациента с хроническим НАР диагностические критерии, характерные для НАРЭС, обнаруживались в 26% случаев. У этих пациентов НАРЭС развивался как изолированная патология, однако он может быть ассоциирован и с неаллергической (не IgE-опосредованной) бронхиальной астмой, непереносимостью аспирина, полипозом носа [4]. По данным M.F. Kramer [6], при прогрессировании заболевания могут развиваться полипозные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, возможна триада Видаля.

При НАРЭС наблюдается хроническое воспаление слизистой оболочки полости носа, приводящее к замедлению мукоцилиарного клиренса за счет действия веществ, высвобождаемых из эозинофильных гранул и оказывающих цитотоксический эффект на респираторный эпителий. По мнению ряда авторов [5, 11], главным в патогенезе НАРЭС является эозинофильное локальное воспаление, в котором выделяют три стадии: 1) – миграция эозинофилов в слизистую оболочку носа; 2) – пенетрация эозинофилов в слизистую оболочку носа, и 3) – возможное развитие полипоза носа. Помимо инфильтрации эозинофилами в воспалении слизистой оболочки носа играют роль также и тучные клетки. Прогрессирование НАРЭС фактически является фактором риска для развития полипоза носа, непереносимости аспирина и, возможно, в отдельных случаях – для бронхиальной астмы. Поскольку аспириновая триада и не опосредованная IgE астма в последующем развивались у части пациентов, это может свидетельствовать о том, что этот процесс и является ранним проявлением аспириновой триады.

M.Cassano et al. [7] обследовали здоровых добровольцев без аллергии (22 мужчин, средний возраст – 29 лет), 40 пациентов с АР (19 мужчин, средний возраст – 35 лет), и 40 пациентов с НАРЭС (18 мужчин, средний возраст – 34 года) в сравнительном аспекте. Самым важным, по мнению авторов, являются следующие параметры: количество эозинофилов в назальном секрете, их общее количество в периферической крови и некоторые иммунологические показатели. У пациентов с НАРЭС обнаруживается большее количество эозинофилов, чем у пациентов с АР и у здоровых людей. Эти сравнительные характеристики были получены в ряде других работ при изучении различных групп пациентов и добровольцев без патологии дыхательной системы [3, 4, 5, 6]. Некоторые авторы наблюдали сочетание АР с инфекционными и аллергическими заболеваниями. В то же время НАРЭС может являться фактором риска обструктивного апноэ во время сна (далее – СОАС) [6]. Синдром СОАС является

потенциально опасным для жизни состоянием, характеризующимся повторными эпизодами обструкции верхних дыхательных путей, приводящими к гипоксии, а, иногда, и к аноксии. Заложенность носа является одним из предрасполагающих факторов для СОАС [6, 7]. В указанные исследования были включены 26 пациентов с типичными симптомами СОАС. 10 пациентов с НАР (средний возраст $56,8 \pm 12,5$ лет, индекс массы тела $29,3 \pm 2,8$; 9 мужчин и 1 женщина). Их показатели были сравнены с показателями 16-ти пациентов мужского пола, схожими по возрасту и индексу массы тела (средний возраст $58,8 \pm 11,6$ лет, индекс массы тела $29,7 \pm 3,8$) без назального воспаления (такого, как АР, синусит, носовые полипы, или воспалительных реакций смежных структур). Всем пациентам было проведено полисомнографическое исследование. Пациенты, страдающие от НАРЭС, продемонстрировали значительное, статистически значимое ($p < 0,01$) нарушение полисомнографических параметров (индекса гипопноэ, индекса апноэ-гипопноэ, среднего и минимального насыщения кислородом) по сравнению с пациентами без назального воспаления.

Ряд исследований показал [6-9], что НАРЭС может являться предшественником триады полипоза носа, бронхиальной астмы и непереносимости аспирина. Были исследованы 52-а случая круглогодичного ринита, из них в 7 случаях – с НАР. Симптомы носовой гиперреактивности с чиханием, ринореей, заложенностью носа были более выраженными, чем при других типах ринита [10]. Гипоксия была специфична для НАРЭС. Эндоскопия полости носа и компьютерная томография показали большую возможность возникновения полипоза носа у ряда пациентов. Провокационный тест с аллергенами к домашней пыли показал отсутствие какого-либо увеличения процента эозинофилов в назальном секрете [10]. Бронхиальная гиперреактивность к карбахолину отмечена редко. В исследовании не было ни одного случая непереносимости аспирина. Отмечена адренергическая гиперреактивность среди пациентов, о чём свидетельствуют изменения реактивности сердечно-сосудистых альфа- и бета-рецепторов. Авторы указывают на нарушения функций, которые являются общими для НАР и триады, что доказывает то, что НАРЭС – это ранняя стадия триады. На этой основе была выдвинута гипотеза о вегетативной дисрегуляции с преобладанием адренергической гиперреактивности [11, 12]. Неспецифическая гиперреактивность слизистой оболочки носа у больных АР выражается в повышенной чувствительности к разнообразным раздражающим воздействиям. В основе неспецифической тканевой гиперреактивности также

могут лежать конституциональные особенности, изменение рецепторной чувствительности к медиаторам и раздражающим стимулам, нарушение рефлекторных реакций, сосудистые и микроциркуляторные изменения [12, 13, 14, 18, 19]. Таким образом, НАРЭС включает гетерогенную группу состояний, с участием различных не иммунологических триггеров и ряда патофизиологических механизмов [15].

Следует особо отметить, что помимо дыхательной системы в процессах, которые можно характеризовать как эозинофилиты, могут участвовать гистотопографически и филогенетически близкие ткани и структуры. Наиболее часто таким воздействиям подвергаются органы пищеварения [21, 22, 23]. В клинической практике часто можно наблюдать сочетание бронхиальной астмы с патологией желудочно-кишечного тракта, которая в своих проявлениях может быть чрезвычайно многообразной. Заболеваниям желудка и пищевода придается большое значение в возникновении обострений бронхиальной астмы. Многие авторы отмечают несоответствие незначительно выраженных клинических симптомов глубине и объёму структурно-функциональных нарушений, выявляемых во время эзофагогастродуоденоскопии и при биопсии в тех случаях, когда наблюдаются эозинофильные эзофагит (ЭЭ), гастрит или дуоденит [24, 25, 26]. В последнее время отмечаются и другие эозинофильные болезни: эозинофильный колит, эозинофильный гастродуоденит; появились публикации и о поражениях кожи (различные эозинофильные дерматиты), а также системные болезни, такие как эозинофильный коллагеноз и некоторые другие. ЭЭ признан самостоятельной нозологией с 2007 года, когда были официально выпущены «Клинические согласованные рекомендации» по ведению пациентов с этим диагнозом медицинскими учреждениями США и Европы. Патогенез ЭЭ, а также методы его диагностики, лечения и профилактики находятся на стадии подробного изучения и совершенствования. Многие специалисты пишут о биомедицинских аспектах проблемы эозинофилитов, но единого мнения пока не существует [27, 28]. Большинство публикаций свидетельствует, что развитие этих процессов наиболее характерно и тяжелее протекают у взрослых пациентов по сравнению с детьми [28, 29]. Несмотря на ряд информативных работ в этой области, многие частные, особенно практические, вопросы остаются неизученными.

Специфической самостоятельной нозологией может считаться ЭЭ, при котором характерный воспалительный процесс не распространяется на другие отделы пищеварительной системы [30], в отличие от эозинофильного гастроэнтерита или эозинофильного колита [31, 32]. Эпидемиология

ЭЭ находится на стадии изучения, т.к. количество наблюдений среди взрослого населения невелико, большинство публикаций до 2007 года относятся к педиатрической практике [30, 31, 32]. Соотношение среди пациентов мужчин и женщин по данным литературы составляет 3:1. Возникает это заболевание в любом возрасте. ЭЭ может сопровождаться аллергическим ринитом, экземой и, в особенности, бронхиальной астмой, которая по данным некоторых авторов может сочетаться с ЭЭ в 40-75% его случаев. Некоторые авторы отмечают большую частоту случаев ЭЭ при аспирин-индуцированной астме, расценивая, тем самым, непереносимость нестероидных противовоспалительных средств как повышенный риск развития этого заболевания [33]. ЭЭ часто ассоциируется с другими аллергическими состояниями, в отличие от НАРЭС, при котором отсутствует системная аллергизация. Особого внимания заслуживает патоморфологическая верификация ЭЭ, гистологические критерии которого в отличие от клинических, чётко определены. ЭЭ, как отдельная нозология, характеризуется следующими признаками: это хроническое, иммунное, антиген-опосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной интраэпителиальной эозинофильной инфильтрацией и клинически проявляющееся симптомами, связанными с дисфункцией пищевода, сходными с гастро-эзофагеально-рефлюксной болезнью, но не снимающимися антирефлюксной и антацидной терапией. Эпидемиология ЭЭ находится в стадии изучения и в настоящее время исследуется многими авторами [34, 35].

Существует несколько исследовательских направлений по выявлению фенотипов НАРЭС, которые представляются перспективными для понимания его природы. Это изучение феномена гиперреактивности С-волокон чувствительных нервов у пациентов без воспалительных изменений в слизистой оболочке носа и оценка локального ответа слизистой оболочки у пациентов с эозинофилией, которые могут иметь аллергическую природу. Процесс местной гиперчувствительности при этом проявляется только в слизистой оболочке носа [16, 17, 20]. В целом нейрогенные и воспалительные механизмы НАРЭС изучены весьма слабо. Авторами были проведены собственные исследования слизистой оболочки нижней носовой раковины пациентов с диагнозом «АР. Эозинофильный ринит. Полипозный риносинусит» с помощью методов световой и электронной микроскопии. Важным моментом изучения ринитов является дифференцированный подход к исследованию патологического процесса в полости носа с учётом его гисто- и цитотопографии. Он диктуется различиями в типах васкуляризации отдельных

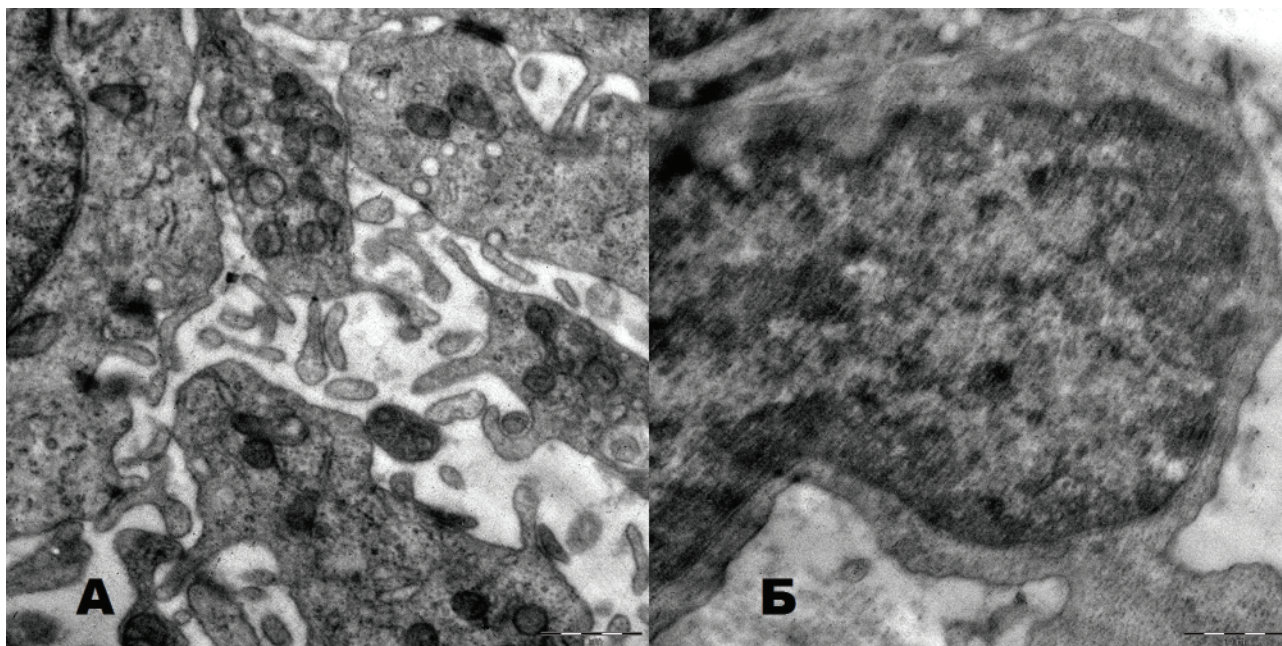


Рис. 1. Слизистая оболочка полости носа. А - Пациент Б.К., 27 лет. DS - аллергический ринит. Скопление тромбоцитов в расширенных межклеточных промежутках. Б - Пациент Б.М., 26 лет. DS - НАРЭС. Интраэпителиальный лимфоцит вычурной формы с огромным ядром. Трансмиссионной электронной микроскопии препаратов. Ув. 10000.

областей слизистой оболочки носа, различиями их клеточно-гуморальной направленности, соотношением субмикроскопических компонентов реснитчатых и бокаловидных клеток, структурированностью собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы с железами, отвечающими за секрецию и поддерживающими мукоцилиарный клиренс. Морфологическая диагностика различных форм ринитов была предпринята с целью получения дифференциальных критериев для уточнения клеточных и субклеточных особенностей форм ринита и для отслеживания динамики патологического процесса. Основной отличительной особенностью НАРЭС является нарушение взаимодействий различных клеточных популяций, как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки и в железистой ткани. Наиболее ярко проявляются изменения в скоплении тучных клеток. Эти изменения присущи для стадии накопления секрета и для стадии его экструзии. Другой особенностью являются изменения сосудов микроциркуляторного русла. Во многих из них клетки эндотелия истончены с признаками нарушения проницаемости. Для ринитов различного генеза характерно наличие интраэпителиальных клеток иммунного ряда. Для АР в большей степени характерно внедрение тромбоцитов и гранулоцитов (рис. 1 – «А»). При НАРЭС в эпителии чаще встречаются лимфоциты и фибробласты с вычурными отростками (рис. 1 – «Б»). Третьей особенностью НАРЭС является

внутриэпителиальная дезинтеграция, заключающаяся в нарушении взаимоотношений основных клеточных популяций реснитчатых клеток и бокаловидных клеток. Все эти особенности морфологии слизистой оболочки носа свидетельствуют о значительных нарушениях в микроциркуляции крови, что в конечном итоге приводит к мукоцилиарной недостаточности.

Преобладающим видом терапии АР является терапия, используемая для лечения любой формы ринита, вне зависимости от этиологии, её основу составляет применение топических кортикостероидов. При отсутствии адекватного ответа на терапию антигистаминными препаратами хороший эффект наблюдается при применении интраназальных глюкокортикостероидов. Всем пациентам проводится оториноларингологическое, рентгенологическое, иммунологическое, аллергологическое и лабораторное обследование. Кроме этого, определяется респираторная функция с помощью передней активной риноманометрии. Иммунологическое обследование включает определение эозинофильного катионного белка, триптазы в назальном секрете, аллергологическое обследование включает анамнез, определение специфических IgE-антител, общего IgE сыворотки крови и кожных проб. Необходимым является также определение клинического анализа крови с развернутой лейкоцитарной формулой. На этом фоне важным для диагностики является цитологический анализ назального секрета, световая и

Таблица 2.

Критерии дифференциальной диагностики аллергического ринита и НАРЭС

Нозология и её форма	Аллергический ринит	НАРЭС
Наследственная предрасположенность Сезонность заболевания Другие аллергические заболевания Риноскопическая картина	Часто присутствует Может присутствовать Часто присутствуют Сходная	Отсутствует Круглогодично Отсутствуют Сходная
Эозинофилы в периферической крови Эозинофилы в риноцитограмме Эозинофильный катионный протеин в сыворотке Общий IgE в сыворотке	В пределах нормы Более 20% клеток Повышенный Повышенный уровень	В пределах нормы Более 20% клеток В пределах нормы В пределах нормы
Специфические IgE в сыворотке Кожные пробы	Присутствуют Положительные	Отсутствуют Отрицательные
Провокационные назальные тесты	Положительные	Отрицательные

электронная микроскопия соскоба слизистой оболочки полости носа. На основании данных литературы и собственных наблюдений авторами была составлена следующая таблица критериев дифференциальной диагностики аллергического ринита и НАРЭС (табл. 2).

В отдельную категорию выделены пациенты с сопутствующей патологией других органов и систем, включая послеоперационные осложнения, которые могут повлиять на результаты исследования. Такими видами сопутствующей патологии являются внутричерепные и внутриорбитальные риносинуситы, конъюнктивиты, стоматологические вмешательства, а также нозологии, связанные с дыхательной и пищеварительной системами. При этом недостаточная осведомленность клиницистов о НАРЭС препятствует его полноценной диагностике и эффективному лечению [36, 37].

Обобщая анализ сведений, представленных в современной литературе, авторы полностью разделяют мнение о том, что назрела необходимость многопланового морфологического анализа этих патологий и убеждены, что как этиология, так и патогенез, и механизмы распространения этих заболеваний имеют единое начало. Такое убеждение обосновано собственными исследованиями, в которых была проведена патоморфологическая диагностика различных форм ринитов для получения дифференциальных диагностических критериев, и не только для того, чтобы уточнить клеточные и субклеточные особенности каждой из форм, но и для того, чтобы проследить динамику процессов и определить эффективность лечения и возможные прогнозы развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. Jacobs R.L., Freedman P.M., Boswell R.N.

Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and immunologic presentation// J. Allergy Clin. Immunol. - Apr 1981. - Vol. 67(4). - P. 253-62.

2. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (21LEN and AllerGen))// Allergy. - 2008. - Vol. 63. Suppl 86. - P. 8-160.*

3. Astaf'ieva N.G. *Allergicheskie i neallergicheskie rinity: sravnitel'naya charakteristika// Lechashchiy vrach. - 2013. - Vol. 4. - S. 58-64.*

4. Schiavino D., Nucera E., Milani A., Della Corte A.M., D'Ambrosio C., Pagliari G., Patriarca G. *Nasal lavage cytometry in the diagnosis of nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES)// Allergy Asthma Proc. - Nov-Dec 1997. - Vol. 18(6). - P. 363-366.*

5. Anne K. Ellis, Paul K. Keight. *Nonallergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome// Clinical Immunology and Allergy University Canada Current Allergy and Asthma Reports. - 2006. - Vol. 6. - P. 215-220.*

6. Kramer M.F., de la Chaux R., Fintelmann R., Rasp G. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin// Ann Allergy. - Jun 1990. - Vol. 64(6). - P. 513-518.*

7. Cassano M., Cassano P., Mora F., Ciprandi G. *Nares patients have more respiratory infections than allergic subjects// Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - Jul-Sep 2011. - Vol. 24(3). - P. 813-815.*

8. Kramer M.F., de la Chaux R., Fintelmann R., Rasp G. *NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea?// Am. J. Otolaryngol. - May-Jun 2004. - Vol. 25(3). - P. 173-177.*

9. Swierczyńska M., Strek P., Składzień J., Nizankowska-Mogilnicka E., Szczeklik A. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome: state of knowledge// Am. J. Otolaryngol. - May-Jun 2004. -*

Vol. 25(3). - P. 173-177.

10. Rupp G.H., Friedman R.A. Bronchial responsiveness and airway inflammation in patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome// *J. Allergy Clin. Immunol.* - Dec 1997. - Vol. 100(6). - P. 775-80.

11. Moneret-Vautrin D.A., Hsieh V., Wayoff M., Guyot J.L., Mouton C., Maria Y. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new severe nasal disorder// *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* - Apr-Jun 2008. - Vol. 21(2). - P. 325-331.

12. Gelardi M., Maselli del Giudice A., Fiorella M.L., Fiorella R., Russo C., Soleti P., Di Gioacchino M., Ciprandi G. Eosinophilic nonallergic rhinitis in children// *Pediatrics.* - Sep 1982. - Vol. 70(3). - P. 437-439.

13. Powe D.G., Groot Kormelink T., Sisson M., Blokhuis B.J., Kramer M.F., Jones N.S., Redegeld F.A. Vasomotor skin tests in non-eosinophilic and eosinophilic long-term (perennial) nonallergic rhinitis// *Srp. Arh. Celok. Lek.* - Mar-Apr 2000. - Vol. 128(3-4). - P. 84-89.

14. De Corso E., Baroni S., Battista M., Romanello M., Penitente R., Di Nardo W., Passali G.C., Sergi B., Fetoni A.R., Bussu F., Zuppi C., Paludetti G. Local expression of interleukin-17a is correlated with nasal eosinophilia and clinical severity in allergic rhinitis// *Allergy Rhinol. (Providence).* - Apr 2014. - Vol. 5(1). - P. 22-27.

15. Gröger M., Klemens C., Wendt S., Becker S., Canis M., Havel M., Pfrogner E., Rasp G., Kramer M.F. Evidence for the involvement of free light chain immunoglobulins in allergic and nonallergic rhinitis// *J. Allergy Clin. Immunol.* - Jan 2010. - Vol. 125(1). - P. 139-145.

16. Milosević D.N., Janosević Lj.B., Janosević S.B. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia// *Allergy Asthma Immunol.* - Apr 2002. - Vol. 88(4). - P. 385-390.

17. Makihara S., Okano M., Fujiwara T., Noda Y., Higaki T., Miyateke T., Kanai K., Haruna T., Kariya S., Nishizaki K. Mediators and cytokines in persistent allergic rhinitis and nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome// *Int. Arch. Allergy Immunol.* - 2012. - Vol. 159(2). - P. 171-178.

18. Iliyina N.I. i soavt. Allergicheskiy rinit // 7 RAG. - 2004. - № 3 prilozhenie. - S. 29.

19. Polner S.A. Allergicheskiy rinit: svoevremennaya diagnostika i lechenie v poliklinicheskikh usloviyakh// *Doktor.ru.* - 2008. - №2. - S. 15-19.

20. Comoglu S., Keles V., Deger K. Inflammatory cell patterns in the nasal mucosa of patients with idiopathic rhinitis// *Am. J. Rhinol. Allergy.* - Mar-Apr 2012. - Vol. 26(2). - P. 55-62.

21. Mikhaleva L.M., Barkhina T.G., Golovanova V.E. I soavt. Eosinophilny esofagit pri bronchialnoy astme.

Obzor literatury// Clinicheskaya medicina. - 2012. - № 6. - S. 7-11.

22. Golovanova V.E., Barkhina T.G., Mikhaleva L.M. I soavt. Morfofunctionalnaya charakteristika slizistoy obolochki pishhevoda pri bronchialnoy astme raznoy stepeni tyagesty// *Rossiyskiy medico-biologicheskiy vestnikim.* I.P. Pavlova. - 2012. - № 2. - S. 34-39.

23. Barkhina T.G., Mikhaleva L.M., Chernikov V.P. I soavt. Ul'trastrukturnaya patologiya kletok slizistoi obolochki pishchevoda pri bronkhial'noi astme// *Morfologicheskie vedomosti.* - 2013. - № 1. - S. 15-20.

24. Charles W.D., Rothenberg M.E. Allergy and Eosinophil-associated Gastrointestinal Disorders (EGID)// *Curr. Opin. Immunol.* - 2008. - Vol. 20(6). - P. 703-708.

25. Scott P., Putnam P., Collins M., Marc E. Rothenberg. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis// *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* - Feb 2009. - Vol. 48(2). - P. 152-160.

26. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)// *J. Allergy Clin. Immunol.* - 2004. - Vol. 113. - P. 11-28.

27. Rothenberg M.E. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis// *Gastroenterology.* - 2009. - Vol. 137. - P. 1238-1249.

28. Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I., et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults// *J. Allergy Clin. Immunol.* - Jul 2011. - Vol. 128(1). - P. 3-20.

29. Toral A. Kamdar, Anne M. Ditto, Paul J. Bryce. Skin prick testing does not reflect the presence of IgE against food allergens in adult eosinophilic esophagitis patients: a case study// *Clin. Mol. Allergy.* - 2010. - Vol. 8. - P. 16.

30. Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R., Schwimmer J., Bastian J.F. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder// *J. Clin. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 41. - P. 252-256.

31. Chehade M., Sampson H.A. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis// *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* - 2008. - Vol. 18. - P. 33-44.

32. Dellon E.S., Gibbs W.B., Fritchie K.J., Rubinas T.C., Wilson L.A., Woosley J.T., Shaheen N.J. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2009. - Vol. 7(12). - P. 1305-1313.

33. Zuo L., Rothenberg M.E. Gastrointestinal eosinophilia// *Immunol. Allergy Clin. North. Am.* - 2007. - Vol. 23. - P. 443-455.

34. Dellon E.S., Aderoju A., Woosley J., Sandler R.S., Shaheen N. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review// *Am. J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 102. - P. 2300-2313.

35. Gonsalves N., Policarpio-Nicolas M., Zhang Q.,

Rao M.S., Hirano I. *Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis*// *Gastrointest. Endosc.*- 2006.- Vol. 64.- P. 313-319.

36. Scadding G. et al. *Differential diagnosis of rhinitis and rhinosinusitis*// *Clinical and Translational Allergy. WAO White Book on Allergy.*- 2011.- Vol. 1:2.- P. 1186-1195.

37. Bousquet J., Bachert C. Canonica G.W. *Unmet needs in severe chronic upper airway disease (SCUAD)*// *J. Allergy Clin. Immunol.*- 2009.- Vol. 124 (3).- P. 428-433.

Авторская справка:

1. Бархина Татьяна Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель группы клеточных взаимодействий, ФГБНУ НИИМЧ, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3., тел. +7 (905) 703-50-35, e-mail: tbarkhina@mail.ru

2. Утешева Валерия Алексеевна, аспирант,

ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения г. Москвы, 117152, Москва, Загородное шоссе, д. 18А, стр. 2, тел. +7 (495) 633-92-06, e-mail: uteshevalera88@mail.ru

3. Гущин Михаил Юрьевич, старший научный сотрудник группы клеточных взаимодействий ФГБНУ НИИМЧ, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3., тел. + 7 (916) 338-34-83, e-mail: guschin.michail@yandex.ru

4. Юдина Елена Борисовна, научный сотрудник группы информатики и морфометрии, ФГБНУ НИИМЧ, 117418, Москва, ул. Цюрупы, д. 3., тел. +7 (916) 961-06-17, e-mail: elenayudina@mail.ru

5. Хайруллин Радик Магзинурович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ФГБОУ ВПО УлГУ, 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42, тел. +7 (842) 232-65-65, e-mail: prof.khayrullin@gmail.com