



ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ: СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ*

Кайбышева В.О.¹, Эрдес С.И.², Кашин С.В.^{3,4}, Тertychnyi A.C.², Антишин А.С.², Олдаковский В.И.⁵, Федоров Е.Д.¹, Шаповальянц С.Г.¹

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

³ ГБУЗ «Ярославская областная клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Москва)

⁴ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль, Москва)

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (Москва, Россия)

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: OWN EXPERIENCE OF DIAGNOSIS AND TREATMENT*

Kaibysheva V.O.¹, Erdes S.I.², Kashin S.V.^{1,3}, Tertychnyi A.S.², Antishin A.S.², Oldakovskiy V.I.⁴, Fedorov E.D.¹, Shapoval'yants S.G.¹

¹ Department of Hospital Surgery No 2, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

³ Yaroslavl regional clinical Oncology hospital (Yaroslavl, Russia)

⁴ Federal state medical UNIVERSITY of the Ministry of health of Russia (Yaroslavl, Russia)

⁵ National medical research center for children's health (Moscow, Russia)

Для цитирования: Кайбышева В.О., Эрдес С.И., Кашин С.В., Тertychnyi A.C., Антишин А.С., Олдаковский В.И., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г.

Эозинофильный эзофагит: собственный опыт диагностики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;158(10): 92–109.

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-92-109

For citation: Kaibysheva V.O., Erdes S.I., Kashin S.V., Tertychnyi A.S., Antishin A.S., Oldakovskiy V.I., Fedorov E.D., Shapoval'yants S.G. Eosinophilic esophagitis: own experience of diagnosis and treatment. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;158(10): 92–109. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-158-10-92-109

Кайбышева

Валерия Олеговна

Kaibysheva Valeria O.

valeriakai@mail.ru

Кайбышева Валерия Олеговна — к.м.н, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии; врач-гастроэнтеролог городской клинической больницы № 31 г. Москвы

Кашин Сергей Владимирович — к.м.н, доцент кафедры онкологии; заведующий отделением оперативной и диагностической эндоскопии

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии

Эрдес Светлана Ильинична — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Педиатрического факультета

Тertychnyi Александр Семенович — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра; профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова

Антишин Антон Сергеевич — ассистент кафедры пропедевтики детских болезней Педиатрического факультета

Резюме

Цель. На примере собственных клинических наблюдений предствить обзор современной литературы, освещающей вопросы патогенеза, диагностики и лечения эозинофильного эзофагита (ЭоЭ).

Основные положения. Эозинофильный эзофагит — это хроническое иммуноосредованное воспалительное заболевание пищевода. Диагностика ЭоЭ основана на характерной клинической картине дисфункции пищевода (дисфагия) в обязательной совокупности с выявлением эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода при гистологическом исследовании. Базисная терапия эозинофильного эзофагита включает диетические ограничения, применение ингибиторов протонной помпы и топических кортикостероидов.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эозинофилия пищевода, ингибиторы протонной помпы

Конфликт интересов отсутствует

* Иллюстрации к статье – на цветной вклейке в журнал.

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal.

Summary

Aim. To present a literature review on pathogenesis, diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis (EE).

Methods. Eosinophilic esophagitis is a chronic immune-mediated inflammatory disease of the esophagus. Diagnosis of EE is based on the characteristic clinical presentation of esophageal dysfunction (dysphagia) in combination with the detection of eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa by histological examination. Basic therapy of eosinophilic esophagitis includes dietary restrictions, the use of proton pump inhibitors and topical corticosteroids.

Key words: eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia, proton pump inhibitors

Введение

Определение

Эозинофильный эзофагит – хроническое, медленно-прогрессирующее иммуно-опосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой

оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1–10].

Эпидемиология

Официальные данные об эпидемиологии ЭоЭ, основанные на больших популяционных исследованиях, доступны только в США и некоторых странах Европы, где за последние 30 лет наблюдается значительный рост распространенности ЭоЭ. Согласно данным европейских популяционных исследований число вновь зарегистрированных больных ЭоЭ за последние годы возросло в 6–100 раз [16,17,18–23].

Заболеваемость ЭоЭ составляет на сегодняшний день 3,7 на 100000 человек в год (95% CI, 1,7–6,5) [11]. Наименьшие цифры заболеваемости зарегистрированы в Нидерландах (2,1 на 100000 в год), наибольшие – в США (12,8 на 100000 в год) [12–14]. ЭоЭ страдают преимущественно мужчины (75% больных) белой расы (более 90% больных). ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (средний возраст больных составляет 36–42 года) [15].

ЭоЭ – это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный прирост распространенности ЭоЭ.

Наименьшая распространенность ЭоЭ наблюдается в Дании (2,3 на 100000 населения), наибольшая – в США (штат Огайо): 90,7 на 100000 [10,14]. В среднем распространенность ЭоЭ составляет 22,7 на 100000 человек (95% CI, 12,4–36,0): 43,4 на 100000 (95% CI, 22,5–71,2) взрослых и 29,5 на 100000 (95% CI, 17,5–44,7) детей [11,15, 24].

Естественное течение заболевания

Эозинофильный эзофагит был выделен в отдельную нозологию лишь около 30 лет назад, в связи с чем данные о частоте развития осложнений или спонтанных ремиссий, прогнозе заболевания, сроках поддерживающей терапии по сей день остаются скудными и противоречивыми.

Исследования по оценке морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода с течением времени, сообщают о неизбежном прогрессировании патологического процесса с исходом в склероз и развитием дисфагии у большинства больных ЭоЭ [59–65]. Причем вероятность развития стриктур строго коррелирует с длительностью анамнеза ЭоЭ,

Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки [11–23, 25–32], значительно ниже в Японии и Китае [33–37]. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке [38–42]. Данных по Африке и Индии нет [43]. В России диагноз практически не устанавливается, имеются лишь единичные публикации, описывающие нескольких больных с ЭоЭ [1,9].

Столь значимые различия в эпидемиологии ЭоЭ в восточных и западных странах являются предпосылками для изучения влияния факторов внешней среды, расовой и этнической принадлежности пациентов на заболеваемость, течение и прогноз ЭоЭ.

Распространенность ЭоЭ варьирует не только в различных географических зонах, но и в группах больных с различными клиническими симптомами. Так, среди лиц, прошедших эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ЭоЭ обнаруживается в среднем у 2,4–6,6% [38,40, 44–46]. Среди пациентов с жалобами на дисфагию вероятность обнаружения ЭоЭ при эндоскопическом обследовании значительно выше – 12–23%. У больных с острыми эпизодами вклинивания пищи в пищевод ЭоЭ диагностируется не менее, чем в 50% случаев [47–58].

а именно, со временем, прошедшим от появления первых симптомов заболевания (а не с момента установления диагноза).

Ретроспективный анализ швейцарской базы данных, включавшей 200 взрослых больных ЭоЭ (средний возраст 39 лет), показал, что с увеличением продолжительности заболевания значимо возрастает вероятность развития стриктур пищевода. Стриктуры развиваются при несвоевременно установленном диагнозе и отсутствии лечения с вероятностью 17% у больных с анамнезом заболевания до 2-х лет, у 64% -при анамнезе 14–17 лет, 71% -при 20-ти летнем анамнезе ЭоЭ [60].

Результаты другого исследования (Университет Северной Каролины, США) подтвердили гипотезу о прогрессировании фибротических изменений пищевода у больных ЭоЭ с увеличением длительности анамнеза. Работа была основана на анализе данных ЭГДС 379 пациентов (средний возраст 25 лет), по результатам которого было выделено 3 эндоскопических фенотипа ЭоЭ: воспалительный, фиброstenотический и смешанный. Оказалось, что больные с преобладанием воспалительных изменений в пищеводе имеют гораздо более короткий анамнез ЭоЭ и значительно моложе больных, отнесенных к группам фиброstenотического и смешанного фенотипов. Более того, риск развития фиброза и стеноза стенки пищевода удваивался с каждым десятилетием жизни (без адекватного лечения) [65].

Основываясь на современных эндоскопических и морфологических данных о естественном течении заболевания, учеными разработана модель прогрессирования ЭоЭ, включающая постепенный переход от воспалительных изменений к фиброзу и стенозу пищевода [97] (рисунок 1).

Считается, что в случае своевременного начала медикаментозной терапии и диетических ограничений на ранних стадиях заболевания возможно замедление прогрессирования фибротических

изменений, однако доказательств этому недостаточно. Описаны случаи возникновения спонтанных ремиссий заболевания (без применения медикаментозной терапии или диет), однако они нехарактерны для ЭоЭ и являются скорее исключением [15].

Большинство исследований, основанных на оценке симптомов и качества жизни больных с ЭоЭ, сообщают об относительно доброкачественном течении заболевания, отсутствии прогрессирования симптомов или появлении лишь умеренно выраженных жалоб с течением времени. Скорее всего, это связано с тем, что выраженность дисфагии у пациентов с ЭоЭ зависит в первую очередь от фибротического ремоделирования стенки пищевода, которое при ЭоЭ происходит достаточно медленно – годами и десятилетиями. Кроме того, больные постепенно адаптируются к возникающим симптомам, более тщательно пережевывают пищу, обильно запивают ее водой, избегают продуктов с твердой и грубой текстурой [15].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сформулировать однозначные рекомендации относительно необходимости и длительности поддерживающей терапии ЭоЭ.

Этиология и патогенез

С патофизиологической точки зрения, ЭоЭ – это хроническое Th2-ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления слизистой оболочки и подслизистого фиброза.

В формировании ЭоЭ имеет место патогенетическое влияние трех групп факторов (рисунок 2) [1,98]:

- генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа (при контакте с чужеродными

антигенами) по пути активации Т-хелперов 2 типа (Th2);

- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода (воспаление, расширение межклеточных пространств), способствующее более глубокой пенетрации антигенов в толщу слизистой оболочки;
- сенсибилизация к воздушным и пищевым антигенам.

Роль пищевых и воздушных антигенов в патогенезе ЭоЭ

О роли в патогенезе заболевания аллергенов внешней среды свидетельствует высокая эффективность элиминационных диет (ремиссия у 50–75%) и частая ассоциация ЭоЭ с другими атопическими заболеваниями.

Пищевые продукты являются доказанным триггером развития ЭоЭ, применение элиминационных и элементных диет лежит в основе терапии ЭоЭ, приводя к ремиссии заболевания у большинства больных. Тем не менее, остается загадкой, почему продукты,

веками употреблявшиеся человеком в пищу, стали приводить к развитию ЭоЭ лишь около 30 лет назад. Возможно это связано с внедрением особых технологий в сельскохозяйственные процессы (применение антибиотиков, гормональных препаратов и специальных синтетических кормов при выращивании животных), с промышленными особенностями заготовки, хранения и упаковки пищевых продуктов, с добавлением консервантов, появлением генетически-модифицированных продуктов питания [15].

Генетические аспекты ЭоЭ

Если еще несколько лет назад о генетической предрасположенности к ЭоЭ делались лишь предположения, основанные на косвенных фактах (манифестация заболевания в раннем детском возрасте, высокая конкордантность среди монозиготных близнецов, наличие кровных родственников, больных ЭоЭ, преобладание мужчин среди заболевших), то на сегодняшний день описано и изучено 94 гена, ответственных за развитие ЭоЭ. Экспрессируясь в клетках слизистой оболочки пищевода, комплекс генов, объединенных под названием «транскриптом ЭоЭ», регулирует осуществление барьерной функции пищевода, синтез провоспалительных цитокинов и хемо-

аттрактантов для эозинофилов, коллагеновых волокон и др.

Одним из наиболее важных участков генома для ЭоЭ является т.н. эпидермальный дифференцировочный комплекс, включающий около 45 генов, регулирующих созревание и дифференцировку эпидермиса кожи и плоского эпителия слизистых оболочек. Точечные мутации (нонсенс, миссенс) или супрессия одного из генов эпидермального дифференцировочного комплекса приводят к нарушению синтеза структурного белка – филагрина FLG (от англ. filament aggregating protein – филамент-агрегирующий белок) и снижению барьерной функции многослойного плоского эпителия и эпи-

дермиса. Нарушения экспрессии гена FLG часто обнаруживаются не только у больных ЭоЭ, но и при многих atopических заболеваниях [66,67]. Регуляция активности генов эпидермального дифференцировочного комплекса осуществляется интерлейкином –13 (ИЛ-13), который угнетая их экспрессию, приводит к снижению синтеза структурных белков эпителия и белков плотных контактов [66].

Другим геном, нарушение экспрессии которого описано у больных ЭоЭ, является CAPN14 (calpain-14). Ген локализуется в 23 хромосоме (2p23) и кодирует синтез внутриклеточного протеолитического фермента, вызывающего деградацию десмосомальных белков (десмоглеина-1). Гиперэкспрессия данного гена, индуцируемая ИЛ-13, наблюдается только в клетках слизистой оболочки пищевода, приводя к нарушению ее барьерной функции [68].

Еще одним важным геном, чрезвычайно активно экспрессируемым в эпителиальных клетках больных ЭоЭ (по сравнению со здоровыми добровольцами), является ген CCL26 (chemokine C–C motif ligand 26), ответственный за синтез хемоаттрактанта эозинофилов – эотаксина –3 [69,70]. У больных ЭоЭ в гене CCL26 обнаружена замена тимина на гуанин в положении 2496, что приводит к гиперэкспрессии эотаксина –3. Главным стимулятором экспрессии гена CCL26 также служит ИЛ –13 [66,71].

Мутации в гене тимического стромального лимфопоэтина также играют одну из ключевых ролей в развитии Эо Э. TSLP – цитокин, высвобождаемый

эпителиальными клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует антигенпрезентирующие клетки, в частности дендритные клетки и мастоциты, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2- зависимому пути. Гиперэкспрессия TSLP характерна не только для ЭоЭ, но и для большинства atopических заболеваний [72, 73].

Также у больных ЭоЭ описаны мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину, расположенному в половых хромосомах, с чем вероятно и связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ [66].

Итак, пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ, вероятнее всего, лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа и барьерной функции слизистой оболочки пищевода.

На сегодняшний день разработан метод диагностики ЭоЭ, основанный на генетическом анализе биоптатов слизистой оболочки пищевода. Специфичность и чувствительность генетического тестирования составляет 98% и 96% соответственно. Методика имеет важные преимущества: нет необходимости в проведении множественных биопсий, диагноз может быть установлен вне зависимости от степени эозинофильного воспаления слизистой оболочки, в том числе на фоне терапии кортикостероидами и ИПП [74].

Нарушения барьерной функции слизистой оболочки пищевода в патогенезе ЭоЭ

Эпителий слизистой оболочки пищевода осуществляет важнейшую барьерную функцию и одновременно является обширной поверхностью для контакта с антигенами внешней среды.

При ЭоЭ наблюдаются следующие микроструктурные изменения слизистой оболочки пищевода: гиперплазия базального слоя, нарушение созревания клеток плоского эпителия (паракератоз) с появлением ядродержащих эпителиоцитов в поверхностных слоях эпителия, расширение межклеточных пространств [75].

Расширение межклеточных пространств при ЭоЭ обусловлено снижением экспрессии белков плотных контактов, нарушением синтеза десмосомального белка – десмоглеина I и, в отличие от ГЭРБ, генетически детерминировано. Так, например, супрессия генов эпидермального дифференцировочного комплекса приводит к снижению синтеза некоторых аминокислот и белков (филаггрин, пролин,

инволюкрин, десмоглеин, кадгерин), играющих роль в обеспечении гомеостаза и целостности эпителиального барьера [76–79].

В то же время существует точка зрения, что расширение межклеточных пространств у больных ЭоЭ может быть следствием поврежденной слизистой оболочки патологическим кислым рефлюктом, что в свою очередь приводит к более обширному взаимодействию антиген-презентирующих клеток с пищевыми и воздушными экзоаллергенами и развитию эозинофильного воспаления [66].

Таким образом, нарушение структурной целостности эпителия пищевода, увеличение его проницаемости (обусловленное генетически или вследствие патологического гастроэзофагеального рефлюкса) служат основой для более глубокого проникновения антигенов и развития хронического воспаления в слизистой оболочке пищевода [66].

Патологическая физиология ЭоЭ

Таким образом, с учетом накопленных на сегодняшний день данных, этиопатогенез ЭоЭ представляется следующим образом: при воздействии воздушных и пищевых антигенов на слизистую оболочку пищевода происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам.

Антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и мастоциты) в условиях генетически-обусловленной гиперэкспрессии TSLP синтезируют

цитокины, детерминирующие дифференцировку наивных Т-лимфоцитов –хелперов (Th0) по пути преимущественного образования Т-хелперов 2 типа [66].

Т-хелперы 2 типа (совместно с мастоцитами) начинают продуцировать чрезвычайно активную группу провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, –5, –13), которые воздействуя на эпителиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки пищевода вызывают в них гиперэкспрессию генов CCL26, CAPN14, POSTN.

Экспрессия генов CCL26 и POSTN приводит к массивному синтезу вышеперечисленными клетками биологически активных веществ – хемоаттрактантов (эотаксина-3 и периостина). Известно, что эотаксин-3 активизирует пролиферацию эозинофилов в костном мозге, обеспечивает их массивную хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, Th2-ассоциированные цитокины (особенно ИЛ-5) сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, обуславливая их чрезмерную пролиферацию, увеличивая продолжительность жизни эозинофилов, выход в периферическое кровеносное русло [1,66].

Высокая концентрация цитокинов и хемоаттрактантов для эозинофилов в слизистой оболочке пищевода приводит к эозинофильной инфильтрации стенки пищевода на всем его протяжении (от проксимального до дистального отделов). В толще тканей пищевода эозинофилы дегранулируют, высвобождая агрессивное содержимое своих цитоплазматических гранул (главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин). Протеолитические ферменты эозинофилов оказывают выраженное разрушительное действие на эпителий и собственную пластинку слизистой оболочки пищевода, подслизистый слой, что в свою очередь запускает

каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, -3, -4, -5, -13, TGF- β , TNF- α [1,66].

Кроме активизации эозинофильного воспаления, цитокины Т-хелперов 2 типа осуществляют стимуляцию В-лимфоцитов, которые, преобразуясь в плазмциты, начинают активно синтезировать антитела (преимущественно IgE) к антигенам-триггерам. В случае повторного контакта слизистой оболочки пищевода с пищевым антигеном, антитела связываются с ним и приобретают способность взаимодействовать с Fc-рецепторами на поверхности мастоцитов (тучных клеток). Активация Fc-рецепторов приводит к дегрануляции мастоцитов и высвобождению различных медиаторов воспаления, в частности гистамина, ИЛ-8, лейкотриенов и фактора некроза опухоли- α (ФНО α), вызывающих хемотаксис эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов в очаг воспаления [1].

Массивное повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода иммунокомпетентными клетками постепенно приводит к вовлечению в процесс фибробластов, миоцитов и эндотелиоцитов, развитию гиперплазии базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активации фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге обуславливает потерю эластичности соединительной и мышечной ткани, ремоделированию стенки пищевода, развитию стриктур и дисфагии.

Клиническая картина ЭоЭ

ЭоЭ является медленно – прогрессирующим заболеванием, в связи с чем характер и выраженность жалоб значительно изменяются в зависимости от возраста больного и длительности анамнеза заболевания [80–82].

Симптомы у детей раннего возраста неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (морепродукты, яйца, орехи и др.), боли в животе, отставание в физическом развитии (редко).

Дети подросткового возраста предъявляют жалобы, более характерные для ГЭРБ: на изжогу, боли за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой («медленно-едящие и много пьющие» пациенты).

Взрослые пациенты страдают от симптомов, свидетельствующих о прогрессирующем сужении просвета пищевода: дисфагия, загрудинные боли и эпизоды вклинивания пищи в пищевод. Описаны также случаи спонтанного разрыва пищевода, возникшие у больных ЭоЭ на фоне обтурации пищевым комком (синдром Бурхава, Boerhaave's Syndrome) [83–87].

Дисфагия у больных ЭоЭ может возникать остро (при застревании пищевого комка твердой консистенции) или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение.

У взрослых пациентов эпизоды острой дисфагии возникают чаще вследствие длительно-текущего воспалительного процесса с развитием стенозов и стриктур пищевода. В связи с чем, приступ острой обтурационной дисфагии, случившийся на фоне полного здоровья, должен насторожить врача в отношении возможного диагноза ЭоЭ. Необходимо помнить, что эозинофильный эзофагит является наиболее распространенной причиной острой обтурационной дисфагии у взрослых [1].

Небольшая доля больных детского возраста, несмотря на отсутствие у них склеротических изменений пищевода, также может испытывать остро-возникающие симптомы дисфагии, которые обусловлены функциональными изменениями, а именно преходящим эзофагоспазмом.

Хроническая персистирующая дисфагия у больных с ЭоЭ, постепенно прогрессирующая с течением времени, вынуждает пациентов избирательно подходить к выбору продуктов питания, принимать пищу полужидкой или кашицеобразной консистенции, длительно пережевывать пищу и обильно запивать ее. Зачастую данные симптомы у детей остаются незамеченными либо воспринимаются как шалость, хотя при внимательном рассмотрении они являются основным ключом в постановке диагноза ЭоЭ [1].

Инструментальная диагностика ЭоЭ

Эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов из пищевода

При проведении ЭГДС у больных с ЭоЭ обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса на всем протяжении

пищевода: отек и контактная ранимость слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продоль-

ные борозды (рисунок 3). У взрослых больных ЭоЭ в дополнение к вышеперечисленным признакам нередко обнаруживаются изменения, отражающие развитие подслизистого фиброза: множественные концентрические кольца (трахеевидный или кошачий пищевод), стриктуры и сужения пищевода [88,89].

Использование современного оборудования высокого разрешения значительно увеличивает диагностическую ценность эндоскопического исследования, позволяя устанавливать верный диагноз до 95% больных ЭоЭ. Тем не менее, согласно современным рекомендациям, всем больным с подозрением на ЭоЭ при проведении ЭГДС должна быть выполнена множественная биопсия из дистального и проксимального отделов пищевода для последующего гистологического исследования образцов ткани [10, 83, 88].

С целью повышения информативности ЭГДС в диагностике ЭоЭ, стандартизации методики оценки степени и характера поражения пищевода была разработана эндоскопическая система EREFS, описывающая 5 главных эндоскопических признаков ЭоЭ (Exudates – экссудат, Rings – кольца, Edema – отек, Furrows – борозды, Strictures – стриктуры) [88].

Диагностическая ценность системы EREFS была оценена в проспективном мультицентровом исследовании, показавшем высокую степень межисследовательской согласованности получаемых данных [90–92]. Однако корреляция результатов EREFS с гистологическими данными оказалась недостаточно высока. Связано это с тем, что вышеперечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными только для ЭоЭ, поскольку встречаются и при других заболеваниях пищевода [93–95].

Таким образом, согласно современным представлениям, эндоскопическое исследование пищевода не может служить критерием установления диагноза ЭоЭ без результатов, полученных при гистологическом исследовании биоптатов [1,83].

Гистологическое исследование включает осмотр биоптатов с использованием микроскопа высокого разрешения (x400), окраска – гематоксилином и эозином. Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода [1, 83,95].

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием

Рентгенконтрастное исследование пищевода в диагностике ЭоЭ является дополнительным методом, позволяющим с высокой точностью выявить проксимальные и дистальные стриктуры пищевода

Согласно современным международным рекомендациям [10] при гистологическом исследовании биоптатов из пищевода главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (x400) не менее 15 [10, 83].

Важно, что факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода при гистологическом исследовании не может служить единственным критерием диагноза эозинофильного эзофагита. Существует большое разнообразие заболеваний, протекающих с эзофагеальной эозинофилией: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственный эзофагит, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли [1, 82]. Изолированная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода без ключевого симптома заболевания – дисфагии не может служить критерием ЭоЭ.

Таким образом, диагноз «эозинофильный эзофагит» может быть установлен только при совокупности клинических симптомов дисфункции пищевода и гистологического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода, после обязательного исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода.

Дополнительными гистологическими критериями ЭоЭ являются эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки [10].

Для стандартизации гистологической оценки биоптатов была разработана система балльной оценки (тяжесть и распространенность оценивается в диапазоне от 0–3 баллов) восьми наиболее характерных гистологических изменений, обнаруживаемых у больных с ЭоЭ. Данная шкала, получившая условное название «Оценочная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей» (EoE-specific histologic scoring system (EoEHSS)) включает в себя оценку плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки [83,96].

Показатели периферической крови в диагностике ЭоЭ

При проведении общего анализа крови эозинофилия наблюдается у 30–80% больных ЭоЭ, а абсолютное число эозинофилов в периферической крови

(рисунок 4), оценить их протяженность, диаметр пищевода в месте сужения, принять решение о необходимости дилатации или бужирования [97,98].

статистически значимо коррелирует со степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и заметно уменьшается при достижении

Таблица 1.
Дозы топических кортико-
стероидов для индукции
и поддержания ремиссии
у больных ЭоЭ [10]

Лекарственный препарат	Целевая популяция	Доза для индукции ремиссии	Доза для поддерживающей терапии
Флутиказона пропионат	Дети	880–1760 мкг/сут	440–880 мкг/сут
	Взрослые	1760 мкг/сут	880–1760 мкг/сут
Будесонид	Дети	1–2 мг/сут	1 мг/сут
	Взрослые	2–4 мг/сут	2 мг/сут

гистологической ремиссии ЭоЭ на фоне лечения ИПП или топическими стероидами [99–103]. К сожалению, эозинофилия не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года (цветение трав и деревьев) и других факторов, способных повлиять на изменение числа эозинофилов в крови.

Методики связанные с оценкой сывороточной концентрации других потенциальных биомаркеров ЭоЭ (сывороточный IgE, провоспалительные

цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13), ферменты эозинофильных гранул, эотаксин-3, тимический стромальный лимфопоэтин, факторы роста опухолей и др.) также оказались непригодны для диагностики ЭоЭ и контроля за активностью воспалительного процесса. Несмотря на то, что данные биологически активные вещества принимают непосредственное участие в патогенезе ЭоЭ, их уровень слабо коррелирует со степенью эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода [81].

Принципы терапии эозинофильного эзофагита

Целями терапии ЭоЭ являются достижение клинической (купирование дисфагии) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода). Под гистологической ремиссией ЭоЭ подразумевают разрешение эозинофильного воспаления (менее 15

эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения).

Современная концепция лечения больных ЭоЭ включает медикаментозную терапию, диетические ограничения, и, при необходимости, проведение эндоскопической дилатации пищевода.

Медикаментозная терапия ЭоЭ

Медикаментозная терапия ЭоЭ базируется на назначении топических кортикостероидов

(применяемых для лечения атопической бронхиальной астмы) или/и ИПП.

Топические глюкокортикостероиды

На сегодняшний день опубликовано 11 рандомизированных исследований, несколько систематических обзоров и мета-анализов, большинство из которых свидетельствуют о высокой эффективности топических стероидов в индукции гистологической ремиссии у больных ЭоЭ, независимо от их возраста [104–117]. На основании накопленных данных современные рекомендации указывают на предпочтительные к использованию препараты, их дозировку (таблица 1) [10] и способ применения.

Особую важность в повышении эффективности лечения играет лекарственная форма препарата, обеспечивающая наиболее продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с действующим веществом. В исследовании Dellon ES и соавт. [109] при лечении будесонидом в дозе 1 мг в течение 8 недель удалось достигнуть гистологической ремиссии у 64% больных, использовавших лекарственный препарат в виде густого сиропа и лишь у 27% больных, применявших небулайзер. Объясняется это более длительной аппликацией сиропа (по сравнению с аэрозолем) будесонида на слизистой оболочке дистального отдела пищевода (что было доказано с помощью скинтиграфии).

Системные кортикостероиды в лечении ЭоЭ в настоящее время не используются [10].

В связи с тем, что ЭоЭ –хроническое, персистирующее заболевание, большинству больных ЭоЭ для поддержания ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия.

Единственное существующее на сегодняшний день рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование по оценке эффективности длительной поддерживающей терапии ЭоЭ топическими стероидами среди 28 взрослых больных, получавших в течение 50 недель будесонид 0,5 мг или плацебо, показало неоднозначные результаты [118]. Лишь у 36% больных, принимавших будесонид, к концу исследования удалось поддержать гистологическую ремиссию с числом эозинофилов менее 5 в поле зрения, тогда как в группе плацебо рецидив заболевания наблюдался у всех пациентов.

Топические стероиды отличаются достаточно высоким профилем безопасности. Доказанным побочным эффектом их применения является развитие кандидоза пищевода у 10% больных [10].

Терапия кандидоза пищевода проводится нистатином или флуконазолом per os. Различий в частоте развития кандидоза в зависимости от применяемой лекарственной формы (небулайзер или густая суспензия выявлено не было) [109].

Ингибиторы протонной помпы

Эффективность ИПП при ЭоЭ объясняется их способностью восстанавливать барьерную функцию

слизистой оболочки пищевода, что препятствует глубокому проникновению экзогенных антигенов

в толщу слизистой оболочки, а также наличием у ИПП собственной противовоспалительной активности, не связанной с их влиянием на секрецию соляной кислоты.

Собственная противовоспалительная активность ИПП основана на блокировании стимулированной (цитокинами Т-хелперов 2 типа) экспрессии эотаксина-3 в эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода, угнетении экспрессии молекул сосудистой адгезии, функции нейтрофилов и продукции провоспалительных цитокинов [119].

Данные первого проспективного исследования (2011 г) убедительно показали достижение гистологической ремиссии у 50% больных ЭоЭ после восьминедельного курса терапии ИПП. При более детальном рассмотрении результатов исследования оказалось, что наибольший эффект при лечении ИПП наблюдался среди больных ЭоЭ с патологической экспозицией соляной кислоты в пищеводе (по данным суточной рН-метрии) – до 80% таких пациентов ответили на терапию ИПП разрешением эозинофилии и купированием клинической симптоматики. У больных с отсутствием патологических гастроэзофагеальных рефлюксов улучшение на фоне терапии ИПП наблюдалось в 33% случаев. Проспективное исследование, проведенное в детской популяции, также показало возможность достижения гистологической ремиссии при лечении ИПП у 47% детей с ЭоЭ [120–124].

К сожалению, применение ИПП при ЭоЭ имеет и некоторые ограничения: известно, что данная группа препаратов не влияет на экспрессию эотаксина-3 в фибробластах и других клетках подслизистого слоя пищевода, ответственных за развитие фибротических изменений, что делает ИПП несостоятельными в отношении профилактики стриктур [125].

Интересно, что еще совсем недавно пациентов, отвечающих на терапию ИПП облегчением симптомов и нормализацией гистологической картины, не относили к ЭоЭ, а включали в группу больных «эзофагеальной эозинофилией, разрешающаяся при терапии ИПП». Согласно последним международным консенсусным документам эзофагеальная эозинофилия, разрешающаяся на

фоне антисекреторной терапии является одним из фенотипических проявлений ЭоЭ, а не отдельным заболеванием [10,82].

На сегодняшний день в терапии взрослых больных ЭоЭ рекомендовано применение 20–40 мг омепразола дважды в день или эквивалентных доз других ИПП (эзомепразол 40 мг). Эзомепразол является левовращающим изомером омепразола, что определяет его фармакодинамические и фармакокинетические свойства: лучшую биодоступность, замедленный клиренс, способность создавать более высокие концентрации в крови и секреторных каналах, быстрее вызывать и дольше поддерживать блокаду протонных помп, т.е. обеспечивать более глубокое и продолжительное подавление секреции. При этом меньшее участие в метаболизме эзомепразола полиморфного цитохрома 2C19 обеспечивает более прогнозируемый, быстрый и стойкий клинический эффект как у быстрых, так и у медленных метаболизаторов. Площадь под фармакокинетической кривой (AUC), которая коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта ИПП и отражает количество препарата, достигшего протонной помпы (биодоступность), для 20 мг эзомепразола на 70% выше, чем для 20 мг омепразола. При повторном приеме эзомепразол обуславливает достоверно более значимое подавление продукции соляной кислоты в сравнении с омепразолом (90 и 79% соответственно).

Для индукции ремиссии тяжелого эзофагита у детей рекомендовано назначение ИПП из расчета 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8 недель. Дозы ИПП у детей не должны превышать следующие: лансопразол 30 мг 2 раза в день или омепразол 40 мг 2 раза в день [82].

Вопрос о длительности терапии и дозах ИПП, необходимых для поддержания ремиссии по сей день остается открытым. Рецидив клинической симптоматики и активизация эозинофильного воспаления возникает в среднем через 3–6 месяцев после отмены ИПП. Рекомендовано постепенное снижение дозы ИПП до достижения минимально эффективной дозировки для каждого конкретного пациента [126].

Ингибиторы лейкотриеновых рецепторов

Антагонист лейкотриеновых рецепторов D4 (Montelukast), используемый в высоких дозах (до 100 мг) [127] у взрослых и стандартных дозах у детей [128] приводит к значимому улучшению клинической симптоматики, однако несостоятелен в индукции гистологической ремиссии.

В рандомизированном контролируемом исследовании эффективность монтелукаста в поддержании ремиссии, индуцированной приемом системных кортикостероидов (20 мг/сутки) была

сопоставима с плацебо [129]. В серии проспективных наблюдений за взрослыми больными, у которых ремиссия была достигнута на фоне применения топических стероидов, применение монтелукаста в качестве поддерживающей терапии привело к рецидиву эозинофильного воспаления в течение 3-х месячного периода [130].

На сегодняшний день применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов для лечения или поддержания ремиссии ЭоЭ не рекомендовано.

Антитела к интерлейкинам

Антитела к ИЛ-5 уменьшают эозинофильную инфильтрацию в слизистой оболочке пищевода, не влияя на выраженность клинических симптомов ЭоЭ. Эффективность моноклональных антител к ИЛ-5 (меполизумаб (mepolizumab) и реслизумаб (reslizumab)) при ЭоЭ была оценена в 3

рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, включавших больных детей, подростков и взрослых. Было показано, что антитела к ИЛ-5 на 90% снижают эозинофилию периферической крови, на 55% – выраженность эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода.

Однако, несмотря на высокую активность новых препаратов в отношении эозинофильного воспаления, на фоне лечения не удалось достигнуть разрешения клинической симптоматики заболевания, которая сохранялась наряду со значительной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода незозинофильными лейкоцитами. Применение антител к ИЛ-5 для лечения ЭоЭ на сегодняшний день не рекомендовано.

Применение биологического препарата, представленного антителами к ИЛ-13 (препарат QAX576) в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании позволило снизить эозинофильную инфильтрацию слизистой оболочки пищевода в среднем на 60%. Эффект препарата сохранялся около 6 мес, было зафиксировано некоторое улучшение клинической симптоматики. Анализ биоптатов из слизистой оболочки пищевода больных, получавших данный препарат, позволил зафиксировать снижение активности ЭоЭ-ассоциированных генов, таких как эотаксин-3,

периостин, а также нормализацию работы генов, ответственных за осуществление барьерной функции эпителия пищевода [131].

Вторая стадия плацебо-контролируемого исследования еще одного препарата, содержащего моноклональные антитела к ИЛ-13 (RPC4046), показала его высокую эффективность в снижении эозинофилии пищевода, улучшении эндоскопической картины, а главное – в купировании дисфагии. Благоприятный профиль безопасности, влияние на выраженность жалоб делают антитела к ИЛ-13 перспективными для дальнейших исследований [132].

Несмотря на то, что в ответ на воспаление в многослойном плоском эпителии пищевода возникает массивная экспрессия фактора некроза опухоли, при применении антител к фактору некроза опухоли альфа (инфликсимаб) у больных с ЭоЭ не удалось достичь купирования клинической симптоматики и разрешения эозинофилии пищевода [133]. Использование инфликсимаба для лечения ЭоЭ не рекомендовано.

Диета

Неоспоримые преимущества диетической терапии ЭоЭ включают отсутствие побочных эффектов, невысокую стоимость, эффективность (особенно у детей) в достижении не только клинической, но и гистологической ремиссии. Недостатками применения диет для лечения ЭоЭ являются значительное снижение качества жизни пациентов, вынужденных пожизненно придерживаться строгих ограничений, социальная дезадаптация, необходимость проведения ЭГДС в случае введения новых пищевых продуктов в рацион (для контроля за активностью воспалительного процесса).

В лечении ЭоЭ используются несколько диетических режимов:

1. *Элементная диета (аминокислотная смесь) приводит к полной гистологической ремиссии у большинства больных ЭоЭ детей и у 80–90% больных взрослого возраста. Элементная диета применяется для лечения больных ЭоЭ только в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет.*

Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Первые доказательства высокой эффективности элементной диеты были получены среди 10 больных детей с выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, не разрешающейся на фоне медикаментозной терапии [134]. В данном исследовании применение элементной диеты в течение 6 недель привело к достижению гистологической ремиссии у 8 из 10 детей, у 2 больных наблюдалось выраженное улучшение клинической картины и снижение степени эозинофильного воспаления.

Последующие работы и мета-анализ нескольких наблюдательных исследований, оценивающий эффективность различных диетических режимов при ЭоЭ установил, что применение элементной диеты приводит к достижению гистологической ремиссии у 90,8% (95% CI 84,7–95,5%) больных ЭоЭ [135].

Столь высокая эффективность элементной диеты, к сожалению, омрачается целым рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов.

Вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем треть взрослых отказываются от диеты в течение 4 недель [135,136]. Необходимость полностью исключить из рациона привычную пищу вызывает значительный моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию, выраженное снижение качества жизни.

Таким образом, реалии применения аминокислотных смесей в качестве лечебной тактики при ЭоЭ таковы, что использоваться они могут главным образом у грудных детей с выраженными клиническими симптомами и эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, не разрешающимися на фоне медикаментозной терапии.

2. *Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию у конкретного индивида. Элиминационная диета способствует индукции гистологической ремиссии менее, чем у трети взрослых больных ЭоЭ.*

Элиминационная диета составляет индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы). При элиминационной диете из рациона больного исключаются продукты, доказавшие свой аллергенный потенциал у конкретного пациента.

Первые исследования, направленные на оценку эффективности элиминационной диеты в детской популяции показали достаточно хорошие результаты: достижение клинко-гистологической ремиссии у 49–53% детей с ЭоЭ. Однако последующие работы выявили гораздо менее обнадеживающие показатели эффективности элиминационной диеты [137–142].

В среднем, ремиссии на фоне элиминационной диеты удается достичь у 45,5% (95% CI 35,4–55,7%)

больных с ЭоЭ, причем эффективность данного терапевтического подхода у взрослых больных значительно ниже, чем у детей.

3. *Эмпирическая диета с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яйца, молоко, соя, орехи, пшеница, рыба и другие). Эмпирическая диета эффективна в среднем у 67,2% больных, что сопоставимо с терапией топическими глюкокортикостероидами (63,3%).*

Изначально в основу данного диетического режима были положены сведения о продуктах питания, наиболее часто вызывавших аллергические реакции в детской популяции г. Чикаго (США): белок коровьего молока, пшеница, яйца, соя, арахис и лесной орех, рыба, морепродукты. Первое опубликованное исследование, оценивающее эффективность эмпирической диеты у больных ЭоЭ показало превосходные результаты: гистологическая ремиссия на фоне пищевых ограничений (без применения медикаментозной терапии) была достигнута у 74% детей [144]. В дальнейшем сходные результаты были получены и в множестве других работ. Более того, мета-анализ, рассматривающий эффективность диетических режимов при ЭоЭ показал, что гистологическая ремиссия на фоне эмпирической диеты с исключением 6 продуктов наблюдается в среднем у 72% пациентов (95% CI 66–78%), независимо от их возраста.

При детальном рассмотрении эмпирическая диета с исключением 6 продуктов оказалась не лишена серьезных недостатков: значительные диетические ограничения и необходимость частых повторных эндоскопических вмешательств при введении в рацион хотя бы одного из запрещенных продуктов [145]. Постепенно, в попытках уйти от столь строгого режима питания и расширить рацион (путем введения нового продукта

с последующим эндоскопическим контролем за состоянием слизистой оболочки пищевода), было выявлено, что у большинства пациентов с ЭоЭ (65%–85%) триггерами рецидива являются всего лишь 1–2 продукта [146,147].

Наиболее часто эозинофильное воспаление индуцировалось у больных ЭоЭ после употребления в пищу коровьего молока, глютена, яиц, сои/бобовых. Тогда как роль орехов, рыбы и морепродуктов оказалась не столь значительной. Основываясь на полученных данных была разработана новая эмпирическая диета с исключением 4 продуктов: коровьего молока, глютена, яиц, сои и бобовых.

В дальнейшем, проспективное мультицентровое исследование по оценке эффективности диеты с исключением 4 продуктов среди взрослых показало достижение ремиссии у 54% больных ЭоЭ. Результаты диеты в детской популяции оказались еще более обнадеживающими: ремиссия наблюдалась у 71% больных. Важно, что в обеих работах наиболее частым триггером (особенно у детей) активации эозинофильного воспаления в пищеводе было коровье молоко [146,147]. Интересно, что взрослые чаще всего реагировали на коровье молоко или глютен (или на оба продукта одновременно) [203], тогда как у 74% детей триггером оказался лишь 1 продукт (чаще всего-коровье молоко) [202]. Исключение коровьего молока из рациона приводило к гистологической ремиссии у 61–65% больных детей [148,149].

В настоящее время дискутируется вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение 1 или 2 продуктов (молоко, глютен-содержащие злаки) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у пациентов, не достигших гистологической ремиссии на фоне более либеральной диеты [150].

Эндоскопическое лечение при стриктурах и/или стенозе пищевода

Дисфагия у пациентов с ЭоЭ может быть обусловлена как активным воспалительным процессом в слизистой оболочке пищевода, так и развитием фиброзных изменений в подслизистом слое с исходом в образование стриктур. Медикаментозная противовоспалительная терапия в большинстве случаев позволяет уменьшить клинические проявления заболевания, в случае же развития тяжелых фибротических изменений стенки пищевода разрешение дисфагии возможно только после проведения эндоскопического лечения.

Эндоскопические вмешательства при дисфагии на фоне стриктур пищевода (при диаметре пищевода <13 мм) включают бужирование или баллонную дилатацию пищевода.

Эндоскопическая дилатация не оказывает влияния на иммуно-воспалительный процесс в слизистой оболочке, данная процедура призвана лишь снизить выраженность клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода, в связи с чем эндоскопическое лечение не может быть использовано в качестве терапии первой линии (за исключением urgentных ситуаций и декомпенсированных стенозов) и должно проводиться

в плановом порядке только после курса медикаментозной терапии.

При urgentных ситуациях, повторяющихся вклинениях пищи в пищевод, терминальных сужениях пищевода допустимо проведение дилатации пищевода без предварительной противовоспалительной терапии, что однако увеличивает риск осложнений. Компенсированные и субкомпенсированные стриктуры пищевода подлежат дилатации только после снижения активности эозинофильного воспаления (гистологическая ремиссия) на фоне лечения ИПП или топическими глюкокортикостероидами.

До 75% больных испытывают загрудинные боли в течение нескольких дней после процедуры, о чем они должны быть предупреждены заранее. Дилатация пищевода значительно улучшает качество жизни большинства больных, приводя к разрешению дисфагии. Длительность положительного эффекта (исчезновение дисфагии) после процедуры составляет в среднем 2 года. Вероятность развития осложнений (кровотечение, перфорация) эндоскопического лечения не превышает 0,1–0,3% [151].

Профилактика стриктур включает раннее начало лечения и назначение длительной

поддерживающей терапии. Отсутствие медикаментозной терапии приводит к развитию стриктур у 71–85% больных ЭоЭ (при длительности заболевания около 20 лет), в то время как своевременное

назначение топических кортикостероидов может не только предотвращать, но и вызывать обратное развитие фиброза (исследование на детской популяции) [152].

Стратегия терапии эозинофильного эзофагита

Базисной терапией в лечении больных ЭоЭ являются ИПП, диетические ограничения и топические стероиды. Эндоскопическая дилатация (бужирование) пищевода проводится пациентам с дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод независимо от типа применяемой базисной терапии.

Решение о выборе базисного препарата (ИПП, топические стероиды) и диетического режима для лечения ЭоЭ рекомендовано принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны имеющихся вариантов.

Известно, что дети и подростки с трудом придерживаются диетических ограничений, в связи с чем, более рациональным для них будет назначение топических кортикостероидов. Справедливо это и для пациентов с тяжелыми симптомами заболевания, у которых диетические ограничения скорее всего будут неэффективны.

Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении побочных эффектов и проч.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПП не исключает эффективности топических стероидов или диеты и наоборот.

Эффективность медикаментозной терапии и диетических режимов должна быть обязательно оценена через 6–12 недель после начала лечения путем проведения ЭГДС с биопсией.

Решение о необходимости эндоскопической дилатации рекомендуется проводить пациентам со стриктурами и стенозом пищевода (при диаметре пищевода <13 мм) после пробного курса медикаментозной терапии. Эндоскопическая дилатация пищевода не может быть единственным лечебным мероприятием у больных с ЭоЭ, она должна проводиться на фоне базисной противовоспалительной терапии ИПП или топическими кортикостероидами.

Клинические наблюдения

Наблюдение № 1

Больной Ш., поступил в гастроэнтерологическое отделение в возрасте 8-ми лет. При поступлении мальчик предъявлял жалобы на тошноту, эпизодическую рвоту, боли в эпигастральной области, возникающие без связи с приемом пищи.

Из анамнеза известно, что с 6-летнего возраста мать пациента заметила на коже мальчика высыпания, которые появлялись после употребления в пищу куриного мяса и яиц и сопровождались интенсивным кожным зудом. С 7-летнего возраста проявления дерматита стали более распространенными, кожный зуд усилился, появились изменения по типу корочек и мокнутия. При проведении аллергологического тестирования были выявлены высокие уровни общего IgE и специфических IgE к пыльце деревьев и сорных трав. Пациенту был установлен диагноз атопический дерматит, распространенная форма, назначено лечение: элиминационная диета с исключением продуктов-аллергенов, антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероиды. Однако эффекта от лечения получено не было – высыпания и зуд на коже персистировали.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок до 1 года находился на грудном вскармливании, рос и развивался соответственно возрасту. Аллергологический анамнез пациента отягощен: со второго года жизни ребенок страдает аллергическим ринитом и конъюнктивитом с обострениями 2–3 раза в год. Примерно с этого же возраста ребенку установлен диагноз «обструктивный бронхит», требующий эпизодического применения глюкокортикостероидов для купирования приступов удушья. Наследственный анамнез отягощен: отец страдает поливалентной аллергией, у бабки со

стороны отца – бронхиальная астма, атопическая форма.

В возрасте 8-ми лет к вышеописанным жалобам со стороны кожных покровов присоединились жалобы на тошноту с периодическими эпизодами рвоты недавно съеденной пищей, отрыжку после еды, боли в животе с преимущественной локализацией в эпигастральной области. В связи с имеющимися жалобами пациент был впервые госпитализирован гастроэнтерологическое отделение детской больницы.

При поступлении: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Телосложение астеническое. Кожные покровы физиологической окраски, с умеренными проявлениями атопического дерматита. Над легкими везикулярное дыхание, хрипов нет, ЧД=18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС=69 в мин, АД=110 и 70 мм. рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом, сосочки языка выражены. Живот участвует в акте дыхания, при пальпации – мягкий, болезненный в эпигастрии. Симптомы раздражения брюшины отсутствуют. Печень не выступает из под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Отеков нет.

По данным лабораторных исследований обращали внимание умеренная эозинофилия периферической крови (5–6%), выраженное повышение уровня общего IgE до 450 МЕ/мл (норма для детей младше 15 лет – до 60 МЕ/мл).

По данным ЭГДС: гиперемия и рыхлость слизистой оболочки пищевода в нижней трети, множественные белесые налеты на всем протяжении пищевода. Взята биопсия из дистальной и средней трети

пищевода. Выявленные изменения были интерпретированы как кандидозное поражение пищевода.

Ребенку было назначено лечение антифунгальными препаратами (флуконазол) и рекомендовано проведение повторного эндоскопического обследования по окончании курса терапии. При контрольной ЭГДС точечные белесые наложения на слизистой оболочке пищевода сохранялись, однако количество их несколько уменьшилось. По данным гистологического исследования были обнаружены признаки умеренной нейтрофильной и лимфоцитарной инфильтрации многослойного плоского эпителия пищевода, его гиперплазия, однако признаков грибкового поражения пищевода выявить не удалось. Пациенту был установлен окончательный диагноз: ГЭРБ, назначен курс терапии антацидами и прокинетики.

После проведенного лечения в течение двух лет состояние ребенка оставалось относительно стабильным, боли в животе и тошнота беспокоили редко, сохранялись умеренные кожные проявления атопического дерматита.

В возрасте 10 лет самочувствие мальчика значительно ухудшилось – стала беспокоить постоянная тошнота, частая рвота, зуд и высыпания на коже рецидивировали. Ребенок был госпитализирован в стационар повторно. Объективное обследование не показало значимых изменений. По результатам лабораторных данных был выявлен высокий уровень IgE сыворотки крови, умеренно выраженная (10%) эозинофилия периферической крови. Паразитарные и глистные инвазии были исключены.

По данным ЭГДС: рельеф пищевода трахеевидный, на слизистой оболочке пищевода визуализируются многочисленные белесоватые наложения по типу «узелков». Заподозрен эозинофильный эзофагит. Произведен забор биоптатов из дистального и проксимального отделов пищевода. По результатам морфологического исследования: эозинофильная инфильтрация (более 15 в п/зр.) многослойного плоского эпителия пищевода, субэпителиальный гиалиноз.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных лабораторных и инструментальных методов обследования был установлен клинический диагноз «эозинофильный эзофагит». Назначена эмпирическая диета с исключением 6 продуктов, ИПП (эзомепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки 6 месяцев), антациды. На фоне лечения самочувствие ребенка улучшилось, жалобы практически не беспокоили.

Наблюдение № 2

Ребенок П. поступил в гастроэнтерологическое отделение в возрасте 6 лет с жалобами на тошноту, частые срыгивания небольшим количеством пищи, отрыжку, боли в животе без четкой локализации, зудящие высыпания на коже.

Из анамнеза заболевания известно, что тошнота, отрыжка, боли в животе беспокоят ребенка с возраста 4,5–5 лет. Лечился амбулаторно, получал курсами жидкие антациды, прокинетики с временным эффектом. К 6 годам состояние ухудшилось, появились частые эпизоды срыгивания пищи во время еды, усилились боли в животе. Для обследования

Последняя госпитализация пациента зарегистрирована в августе 2014 г. (в возрасте 12 лет) в связи с очередным ухудшением самочувствия. При поступлении пациент предъявлял жалобы на тошноту, впервые возникшую изжогу, отрыжку после еды, эпизоды рвоты, боли в эпигастрии, распространенные зудящие высыпания на коже. Состояние при поступлении удовлетворительное. В объективном статусе – распространенные проявления атопического дерматита на коже, в остальном – без особенностей.

По данным лабораторных исследований наблюдалась эозинофилия (до 15%) периферической крови, уровень общего IgE более 750 МЕ/мл (норма до 60), высокие и очень высокие уровни специфических IgE к березе, клещу домашней пыли *D. farinae*, лесному ореху, арахису, сое, желтку куриного яйца. В анализе кала: бензидиновая проба (на скрытую кровь) отрицательна, эозинофилы не обнаружены.

Данные ЭГДС (рисунок 5): слизистая оболочка пищевода бледно-розовая, с множественными белыми «облаковидными» налетами. В нижней трети пищевода слизистая оболочка умеренно гиперемирована, рыхлая, отмечается поперечная складчатость пищевода – трахеевидный рельеф.

Данные морфологического исследования биоптатов из слизистой оболочки пищевода (рисунок 6): выраженная эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода (более 20 эозинофилов в поле зрения), расширение межклеточных пространств, субэпителиальный гиалиноз.

Пациенту был установлен окончательный клинический диагноз: эозинофильный эзофагит, неосложненное течение. Сочетанные заболевания: атопический дерматит, распространенный, обострение; аллергический ринит. Фоновое заболевание: поливалентная аллергия.

Согласно современным принципам терапии эозинофильного эзофагита больному было назначено лечение: диета с исключением непереносимых продуктов, эзомепразол 20 мг 2 раза в день. В связи с наличием у больного поливалентной аллергии в схему включена десенсибилизирующая терапия: антигистаминные препараты 2 раза в день.

На фоне назначенного лечения в течение 2–3 месяцев самочувствие ребенка субъективно улучшилось: изжога не беспокоила, рвоты не отмечалось, сохранялись эпизодическая тошнота и неинтенсивные боли в животе. От наблюдения с проведением повторных ЭГДС мать и ребенок отказались.

и верификации диагноза ребенок был госпитализирован в стационар.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей с постоянной угрозой прерывания, что требовало гормональной коррекции. Грудное вскармливание получал до 6 месяцев. С 5 летнего возраста ребенка стали беспокоить зудящие высыпания на коже, возникающие без четкой связи с какими-либо провоцирующими факторами. Наследственный анамнез не отягощен.

При поступлении состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Рост 123 см,

вес 21,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 14,2 кг/м². Кожные покровы бледные, сухие, в области локтевых сгибов кожа гиперемирована, участки инфильтрации со следами расчесов. В лёгких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД – 18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, мягкий систолический шум на верхушке сердца. ЧСС – 86 в мин. АД – 100 и 60 мм. рт. ст. Язык влажный, обложен густым белым налетом. Живот мягкий, выраженная пальпаторная болезненность в эпигастальной области. Печень у края реберной дуги, селезёнка не увеличена. Стул со склонностью к запорам, оформленный; мочеиспускание свободное, безболезненное. Периферических отеков нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных исследований: эозинофилия периферической крови до 6–7%, остальные показатели в пределах возрастной нормы. Уровень общего IgE – 87 МЕ/мл (норма до 60 МЕ/мл). В анализе кала: бензидиновая проба (на скрытую кровь) отрицательна, эозинофилы не обнаружены.

Данные ЭГДС (рисунок 7): слизистая оболочка пищевода бледно-розовая, с четкими продольными бороздами и множественными белесыми сливающимися налетами на всем протяжении. В просвете желудка умеренное количество жидкости, окрашенной желчью, слизистая оболочка желудка пятнисто гиперемирована в антральном отделе. Слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована, рыхлая.

Быстрый уреазный тест на инфекцию *Helicobacter pylori* – положительный.

Было заподозрено эозинофильное или грибковое поражение пищевода, взята биопсия из нижней и средней третей пищевода. Данные морфологического исследования (рисунок 8): в биоптатах из средней и нижней третей пищевода выраженная эозинофильная инфильтрация (более 20 в п/зр), расширение межклеточных пространств (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Мицелий грибов не обнаружен.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, лабораторных и инструментальных данных был установлен клинический диагноз: эозинофильный эзофагит, неосложненное течение. Сочетанные заболевания: хронический гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*.

От предложенного лечения топическими кортикостероидами мать ребенка отказалась. Были назначены: элиминационная диета, ИПП курсом до 8 недель (эзомепразол 10 мг/сут), жидкие антациды, прокинетики.

На фоне лечения самочувствие ребенка улучшилось: эпизоды срыгивания не повторяются, тошнота и отрыжка беспокоят значительно реже, боли в животе редкие, неинтенсивные. Однако для окончательной оценки эффективности терапии требуется дальнейшее наблюдение, проведение контрольного обследования, прежде всего ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов.

Литература | Reference

1. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. М.: ООО «АИСПИ РАН»-М; 2013.
Ivashkin V. T., Baranskaya E. K., Trukhmanov A. S., Kaibysheva V. O. Eozinofil'nyi ezofagit. M.: ООО «AISPI RAN»-M; 2013 (In Russ.).
2. Landers R. et al. Eosinophilic esophagitis in patients with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978; 74:1298–1301
3. Attwood SE, Smyrk TC and Demeester TRJJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 1993; 38: 109–116.
4. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1994; 124: 1419–1429.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342–1363.
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128: 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>
7. Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58: 107–118. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>
8. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679–692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.71>
9. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М., 2013.
Ivashkin V. T., Baranskaya E. K., Kaibysheva V. O., Trukhmanov A. S., Sheptulin A. A. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo ezofagita. M., 2013. (In Russ.)
10. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopolou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335–358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
11. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 43:3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>
12. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25:47–5. <https://doi.org/10.1111/nmo.12009>
13. Warners M, de Rooij WE, Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Large Increase in Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. *Gastroenterology* 2017; 152:862–863. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)32964-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)32964-5)

14. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940–1.
15. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–332. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.06>
16. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055–61. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023>
17. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:950–8. <https://doi.org/10.1111/apt.12053>
18. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:662–70. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
19. Gieriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, Vavricka S, Sempoux C, Straumann A, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: a population-based study. *Allergy* 2015;70:1633–9. <https://doi.org/10.1111/all.12733>
20. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.006>
21. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.013>
22. Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:208–12. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835a4c95>
23. Homan M, Blagus R, Jeverica AK, Orel R. Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Slovenia: Data From a Retrospective 2005–2012 Epidemiological Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:313–8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000797>
24. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindlev-Jensen C, Ljungberg S, Larsen K, Walsted AM, Husby S. Eosinophilic Oesophagitis in Infants and Children in the Region of Southern Denmark: A Prospective Study of Prevalence and Clinical Presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:280–2. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b107>
25. Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:300–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f>
26. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:589–596. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.008>
27. Maradey-Romero C, Prakash R, Lewis S, Perzynski A, Fass R. The 2011–2014 prevalence of eosinophilic esophagitis in the elderly amongst 10 million patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1016–22. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>
28. Kim S, Sheikh J. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a population-based cohort from Southern California. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.008>
29. Mansoor E, Cooper GS. The 2010–2015 Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the USA: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2928–2934. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4204-4>
30. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child* 2006;91:1000–1004.
31. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:712–9.
32. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Hernandez-Alonso M. Rising Incidence and Prevalence of Adult Eosinophilic Esophagitis in Caceres, Spain (2007–2016). *Gastroenterology* 2017;152:856. <https://doi.org/10.1177/2050640617705913>
33. Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, Tatsuwaki H, Okuyama M, Hayakawa T, Yamamori K, Wada R, Ohtani K, Uno H, Tanigawa T, Watanabe Y, Tominaga K, Watanabe T, Takaishi O, Saeki Y, Nebiki H, Oshitani N, Sato H, Arakawa T. A multicenter study on the prevalence of Eosinophilic Esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med* 2012;51:3235–9.
34. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011;46:1142–4. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0435-5>
35. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol* 2013;48:333–9. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0640-x>
36. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol* 2015;21:8433–40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i27.8433>
37. Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, Cao QH, Cui Y, Chen MH. Prevalence, clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a pathological review in China. *J Dig Dis* 2012;13:304–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00593.x>
38. Joo MK, Park JJ, Kim SH, Kim KH, Jung W, Yun JW, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Lee SW, Bak YT. Prevalence and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal or upper gastrointestinal symptoms. *J Dig Dis* 2012;13:296–303. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00589.x>
39. Altun R, Akbas E, Yildirim AE, Ocal S, Korkmaz M, Selcuk H. Frequency of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal symptoms: a single-center Turkish experience. *Dis Esophagus* 2013;26:776–81. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01395.x>
40. Assiri AM, Saeed A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Med J* 2014;35:292–7.
41. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, Derakhshan F, Tavassoli S, Besharat S, Zali M. Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:28–31. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0706-z>

42. Hasosah MY, Sukkar GA, Alsaifi AF, Thabit AO, Fakeeh ME, Al-Zahrani DM, Satti MB. Eosinophilic esophagitis in Saudi children: symptoms, histology and endoscopy results. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:119–23. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.77242>
43. Niranjan R, Thakur AK, Mishra A. Food allergy and eosinophilic esophagitis in India: Lack of diagnosis. *Indian J Gastroenterol* 2016;35:72–3. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0629-0>
44. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:252–6.
45. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in an Adult Population Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:420–426.
46. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badi-zadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795–801.
47. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356–61.
48. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective Analysis of Esophageal Food Impaction: Differences in Etiology by Age and Gender. *Dig Dis Sci* 2007.
49. Kirchner GL, Zuber-Jerger I, Endlicher E, Gelbmann C, Ott C, Ruemmele P, Scholmerich J, Klebl F. Causes of bolus impaction in the esophagus. *Surg Endosc* 2011;25:3170–4. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1681-6>
50. Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:985–91. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029>
51. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:43–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>
52. Diniz LO, Towbin AJ. Causes of Esophageal Food Bolus Impaction in the Pediatric Population. *Dig Dis Sci* 2011. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1911-8>
53. Mahesh VN, Holloway RH, Nguyen NQ. Changing epidemiology of food bolus impaction: is eosinophilic esophagitis to blame? *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:963–6. <https://doi.org/10.1111/jgh.12135>
54. Heerasing N, Lee SY, Alexander S, Dowling D. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adults presenting with oesophageal food bolus obstruction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:244–7. <https://doi.org/10.4292%2Fwjgpt.v6.i4.244>
55. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, Bloom S, Lin E, Goldberg R, Boyapati R, Finch A, Royce SG, Gibson PR. Seasonal Recurrence of Food Bolus Obstruction in Eosinophilic Esophagitis. *Intern Med J* 2015;45:939–43. <https://doi.org/10.1111/imj.12790>
56. Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, Olive A, Davis CM, Shulman RJ. Esophageal Food Impaction and Eosinophilic Esophagitis: A Retrospective Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* 2015;60:3181–93. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3723-8>
57. Gretarsdottir HM, Jonasson JG, Bjornsson ES. Etiology and management of esophageal food impaction: a population based study. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:513–8. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983159>
58. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract* 2016; <https://doi.org/10.1155/2016/9303858>
59. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577–85. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.027>
60. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–1236. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
61. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134–40. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000297>
62. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, Kramer RE, Collins MH, Stucke E, Mangeot C, Jackson WD, O’Gorman M, Abonia JP, Pentiuik S, Putnam PE, Rothenberg ME. Efficacy, Dose Reduction, and Resistance to High-dose Fluticasone in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019>
63. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Muller M, Krummenerl P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815>
64. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, Hirano I. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062–70. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.657>
65. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an inflammatory to a fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis. *Case Rep Gastroenterol* 2017. <https://doi.org/10.1159/000477391>
66. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065>
67. Rochman M, Travers J, Miracle CE, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*; 2017: S0091–6749(17)30036–2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.042>
68. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*;2017: S0091–6749(16)31215–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.027>
69. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014;46:895–900. <https://doi.org/10.1038/ng.303>
70. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006;116:536–47.
71. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome

- analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1292–300.
72. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol* 2011;41:1862–71. <https://doi.org/10.1002/eji.201041195>
73. Hui CC, Rusta-Sallehy S, Asher I, Heroux D, Denburg JA. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil-basophil lineage commitment: Relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis* 2014;2:44–55. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fiid3.20>
74. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, Kemme KA, Abonia JP, et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology*. 2013; 145(6):1289–99. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.046>
75. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. Annual review of pathology. 2016;11:365–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044241>
76. Abdulnour-Nakhoul SM, Al-Tawil Y, Gyftopoulos AA, Brown KL, Hansen M, et al. Alterations in junctional proteins, inflammatory mediators and extracellular matrix molecules in eosinophilic esophagitis. *Clin Immunol*. 2013; 148(2):265–78. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.05.004>
77. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010; 184(7):4033–41. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903069>
78. Davis BP, Kottyan LC, Stucke EM, Sherrill JD, Rothenberg ME. Functional analysis of calpain-14 in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(2): AB247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1184>
79. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet* 2013;45:1244–8. <https://doi.org/10.1038/ng.2739>
80. Steinbach EC, Hernandez M, Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep – Oct;6(5):1483–1495. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.012201>
81. Hirano I. How to Approach a Patient With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):601–606. <https://doi.org/j.gastro.2018.08.001>
82. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 Sep 6. pii: S0016–5085(18)34763–2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>
83. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):346–359. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066>
84. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1066–78 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.06.00>
85. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus* 2011;24: E11–5. <https://doi.org/10.1111/j.1442–2050.2010.01167.x>
86. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598–600. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.003>
87. Jackson WE, Mehendiratta V, Palazzo J, et al. Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. *Ann Gastroenterol* 2013;26:166–169.
88. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817>
89. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–96 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
90. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040>
91. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* 2014;46:1049–1055. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377781>
92. Rodriguez-Sanchez J, Barrio-Andres J, Nantes Castillejo O, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:300–309. <https://doi.org/10.1111/apt.13845>
93. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305–13; <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.030>
94. Moawad FJ, Robinson CL, Veerappan GR, et al. The tug sign: an endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1938–9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.252>
95. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–9. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2006.04.037>
96. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2016. <https://doi.org/10.1111/dote.12470>
97. Menard-Katcher C, Swerdlow MP, Mehta P, et al. Contribution of Esophagram to the Evaluation of Complicated Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:541–6. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000849>
98. Podboy A, Katzka DA, Enders F, et al. Oesophageal narrowing on barium oesophagram is more common in adult patients with eosinophilic oesophagitis than PPI-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:1168–77. <https://doi.org/10.1111/apt.13601>
99. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328–1336.
100. Rodriguez-Sanchez J, Gomez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:462–467.
101. Schlag C, Miehle S, Heiseke A, et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can

- monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1122–1130. <https://doi.org/10.1111/apt.13386>
102. Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen YJ, Nazareno L, Moawad FJ. Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):127–135. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000621>
 103. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a non-invasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:821–827. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.57>
 104. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165 <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.11.008>
 105. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742–749. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.018>
 106. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:66–76. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.021>
 107. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.001>
 108. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–1391.
 109. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321–324. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>
 110. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019>
 111. Miehleke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–399. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815>
 112. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16:431–442. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12265>
 113. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806. <https://doi.org/10.1111/apt.13147>
 114. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 31:1111–1119. <https://doi.org/10.1111/jgh.13281>
 115. Chuang M-YA, Chinnarattha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6: e82. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.9>
 116. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366–372. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.443>
 117. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313–1319. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0859-4>
 118. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.017>
 119. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013 Jun;62(6):824–32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302250>.
 120. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus – peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
 121. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.042>
 122. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019>
 123. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High relevance of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704–710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>
 124. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>
 125. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, Wang DH, Park JY, Huo X, Yu C, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. *PLoS One*. 2016 Jun 16;11(6): e0157376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157376>.
 126. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238–1254. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.055>
 127. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181–185.
 128. Stumph J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus. Australia*; 2011;24(4):229–34. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x>
 129. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol*

- Hepatol. 2017;15(2):214–221.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013>
130. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551–3558. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1775-y>
131. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>
132. Dellon ES, Collins M, Assouline-Dayana Y, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Novel Recombinant, Humanized, Anti-Interleukin-13 Monoclonal Antibody (RPC4046) in Patients with Active Eosinophilic Esophagitis: Results of the HEROES Study. *American Journal of Gastroenterology* 2016;111:S186–S186.
133. Straumann A, Bussmann C, Conus S, et al. Anti-TNF- α (infliximab) therapy for severe adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:425–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.06.012>
134. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–1512.
135. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–1648. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006>
136. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759–766. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468>
137. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–1206
138. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–368.
139. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
140. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, et al. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:386–388. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c>
141. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1272–1279. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.034>
142. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200–1202. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.027>
143. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:223–233. <https://doi.org/10.1111/apt.13676>
144. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–1102.
145. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145–149. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503>
146. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093–1099. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023>
147. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148:30. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)30103-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30103-7)
148. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711–716. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318268da40>
149. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29:377–384. <https://doi.org/10.1111/dote.12339>
150. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2–4–6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365–1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038>
151. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713–720. <https://doi.org/10.1111/apt.12438>
152. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010;65:109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x>

К статье

Эозинофильный эзофагит: собственный опыт диагностики и лечения (стр. 92–109)

To article

Eosinophilic esophagitis: own experience of diagnosis and treatment (p. 92–109)

Рисунок 1.

Естественное течение (при отсутствии лечения) ЭоЭ [15]

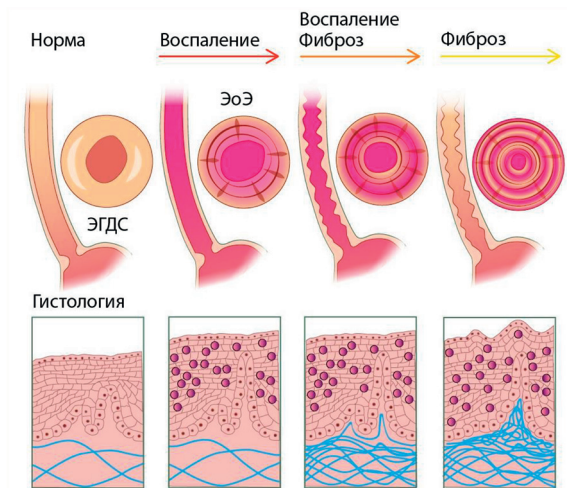
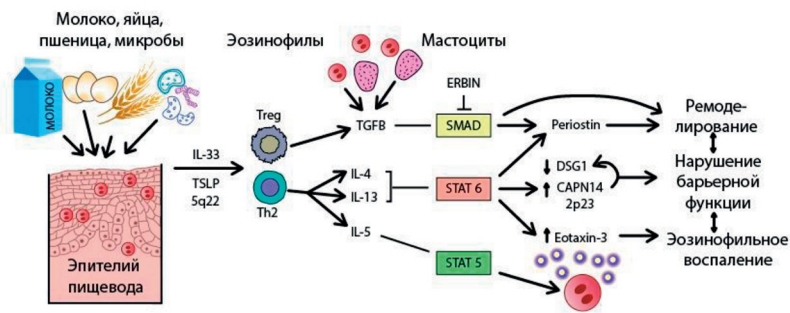


Рисунок 2.

Патогенез эозинофильного эзофагита [66]: факторы внешней среды (пищевые, воздушные антигены, микроорганизмы), контактируя с антигенпрезентирующими клетками в слизистой оболочке пищевода, стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)). Цитокины детерминируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути образования Т-хелперов 2 типа. Секреция Т-хелперами 2 типа цитокинов (TGF- β , ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5) приводит к нарушению экспрессии генов, ответственных за осуществление нормальной барьерной функции эпителия пищевода, хемоаттракцию эозинофилов, синтез компонентов соединительной ткани в подслизистом слое пищевода.



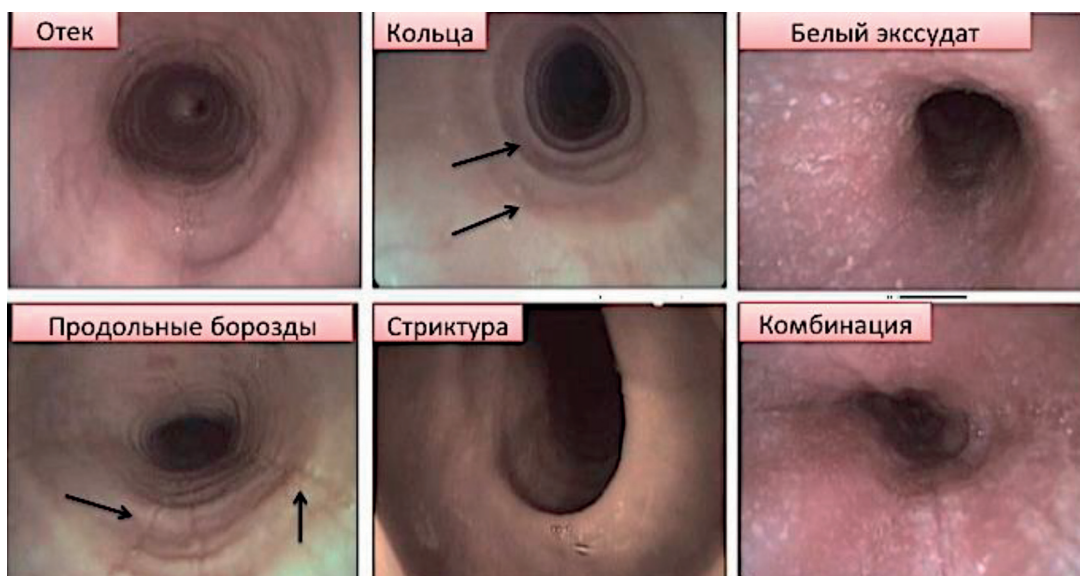


Рисунок 3.
Эндоскопические особенности эозинофильного эзофагита [83]

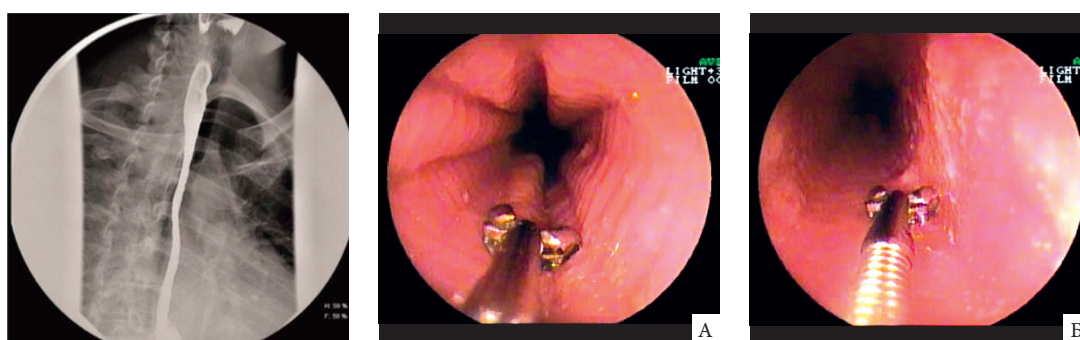


Рисунок 4.
Рентгеноскопия пищевода с контрастом, позволяющая оценить протяженность стриктуры пищевода [83].

Рисунок 5.
Эндоскопические особенности ЭоЭ у больного Ш. (12 лет): циркулярные кольца, вертикальные борозды, эозинофильный экссудат (белесые «облаковидные» налеты)

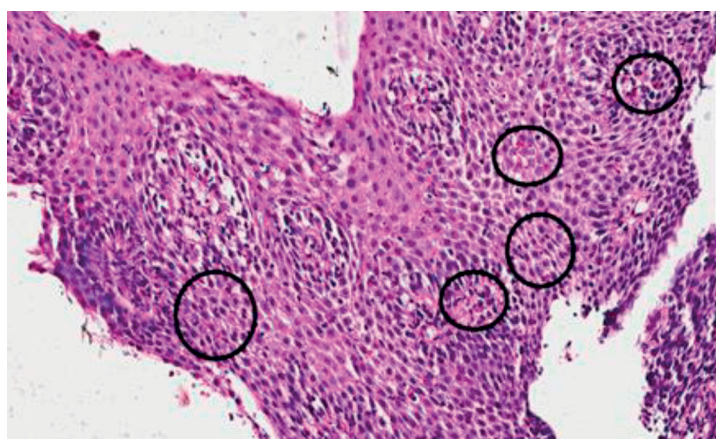


Рисунок 6.
Гистологическое исследование биоптата из пищевода больного Ш.: множественные эозинофилы (более 20) в многослойном плоском эпителии (окр. гематоксилин-эозин, $\times 200$).

Рисунок 7.

Эндоскопические особенности ЭоЭ у больного П. (6 лет): бледность слизистой оболочки пищевода, продольные борозды, эозинофильный экссудат (белесые «облако-видные» налеты)

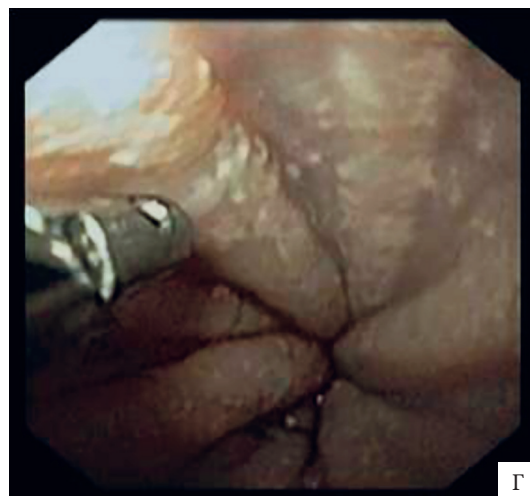
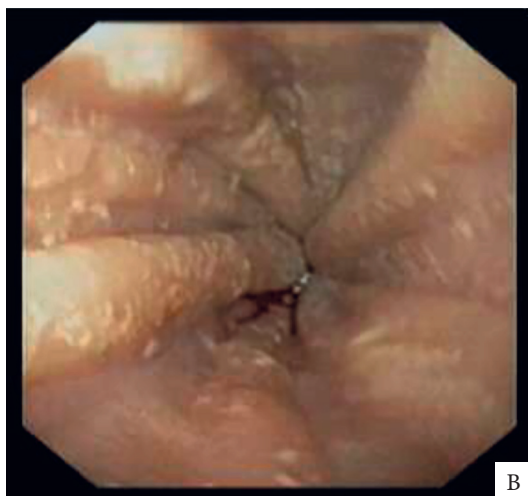
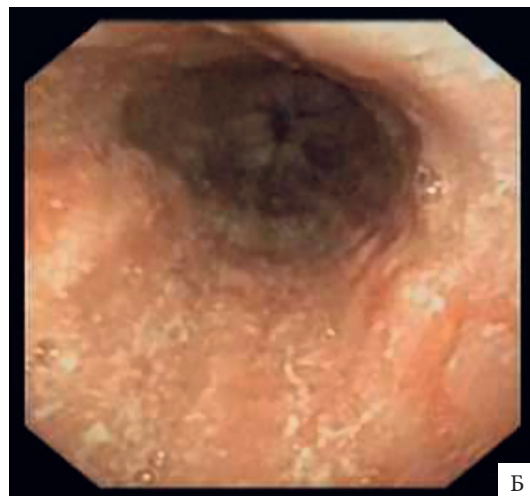


Рисунок 8.

Гистологическое исследование биоптата из пищевода больного П-А: множественные эозинофилы (более 20 в поле зрения) в многослойном плоском эпителии (окр. гематоксилин-эозин, $\times 200$)

