



Эозинофильный эзофагит и коморбидная патология: современное состояние проблемы

Зайкова-Хелимская И.В.<sup>1</sup>, Банк М.Ю.<sup>1</sup>, Хелимский А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Муравьева-Амурского, 35, г. Хабаровск, Хабаровский край, 680000, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "МИРЭА — Российский технологический университет", (Проспект Вернадского, д. 78, г. Москва, 119454, Россия)

Для цитирования: Зайкова-Хелимская И.В., Банк М.Ю., Хелимский А.А. Эозинофильный эзофагит и коморбидная патология: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;215(11): 138–145. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-138-145

✉ Для переписки:  
Зайкова-Хелимская  
Ирина Васильевна  
irinavh@mail.ru

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии  
Банк Мария Юрьевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии  
Хелимский Александр Александрович, студент Института кибербезопасности и цифровых технологий

Резюме

\* Иллюстрации 1 —  
на цветной  
вклейке в журнал  
(стр. V).

Эозинофильный эзофагит и бронхиальная астма нередко встречаются в рамках коморбидной патологии у детей и взрослых наряду с другими проявлениями атопии. Эти два заболевания имеют сходную патофизиологию, обусловленную ответами Т-хелперов 2-типа, общие подходы к лечению, такие как использование глюкокортикостероидов и таргетной антицитокиновой биологической терапии. У пациентов с эозинофильным эзофагитом как и при астме часто наблюдаются повышение сывороточных маркеров атопии, включая уровни IgE, количество периферических эозинофилов и цитокинов, связанных с Т-хелперами 2-типа. **Обзор литературы показывает,** что истинная частота эозинофильного эзофагита остается недостаточно изученной, в связи со сложностью диагностики данной патологии, имеющей маску гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

**Доказано,** что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь влияет на астму через микроаспирацию, гиперреактивность дыхательных путей и повышение тонуса блуждающего нерва. Понимание взаимосвязи между гастроэзофагеальным рефлюксом и эозинофильным эзофагитом в настоящее время также активно изучается. Множество работ призывает высокую эффективность ИПП в первоначальной терапии эозинофильного эзофагита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Разработка новых клинико-диагностических критериев эозинофильного эзофагита повысит дифференциальный диагноз данного заболевания и совершенство терапевтических стратегий ведения данной патологии, особенно в сочетании с бронхиальной астмой.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, бронхиальная астма, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: YSHCHG





# Eosinophilic esophagitis and comorbid pathology: current state of the problem

I.V. Zaikova-Khelimskaya<sup>1</sup>, M.Yu. Bank<sup>1</sup>, A.A. Khelimskiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern State Medical University, Muravyova-Amursky, (35, Khabarovsk, 680000, Russia)

<sup>2</sup> MIREA — Russian Technological University, (78 Vernadsky Avenue, Moscow 119454, Russia)

**For citation:** Zaikova-Khelimskaya I.V., Bank M.Yu., Khelimskiy A.A. Eosinophilic esophagitis and comorbid pathology: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(11): 138–145. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-219-11-138-145

✉ **Corresponding author:**

**Irina V. Zaikova-Khelimskaya**  
irinavh@mail.ru

**Irina V. Zaikova-Khelimskaya**, PhD, Doctor of Medical Science, Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy;  
ORCID: 0000-0002-7517-4027

**Maria Yu. Bank**, Cand. Sci. (Med), assistant of the Department of Hospital Therapy, Far Eastern State Medical University,  
ORCID: 0009-0003-6068-3704

**Alexander A. Khelimskiy**, Student of Institute of cybersecurity and digital technologies

## Summary

\* Illustrations 1 to the article are on the colored inset of the Journal (p. V).

Eosinophilic esophagitis and asthma are often found as part of comorbid pathology in children and adults, along with other manifestations of atopy. The two diseases share similar pathophysiology due to T-helper type 2 responses, common treatment approaches such as the use of glucocorticosteroids and targeted anti-cytokine biologic therapy. Patients with eosinophilic esophagitis, as with asthma, often have elevated serum markers of atopy, including IgE levels, peripheral eosinophil counts, and T-helper type 2-associated cytokines. A review of the literature shows that the true incidence of eosinophilic esophagitis remains poorly understood due to the difficulty of diagnosing this pathology, which has a mask of gastroesophageal reflux disease.

Gastroesophageal reflux disease has been shown to influence asthma through microaspiration, airway hyperresponsiveness, and increased vagal tone. Understanding the relationship between gastroesophageal reflux and eosinophilic esophagitis is also being actively explored. Many works show the high efficacy of PPIs in the initial treatment of eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. The development of new clinical diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis will improve the differential diagnosis of this disease and the improvement of therapeutic strategies for managing this pathology, especially in combination with asthma.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, asthma, gastroesophageal reflux disease

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Эозинофильный эзофагит — хроническое, медленно-прогрессирующее иммуноопосредованное 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, 2].

Точная этиология эозинофильного эзофагита неизвестна. Однако считается, что это результат взаимодействия экологических, генетических и иммунных факторов. Пищевая аллергия может спровоцировать эозинофильный эзофагит, но пищевая анафилаксия у этих пациентов встречается редко. Существует сильная корреляция между атопией и эозинофильным эзофагитом, при этом пациенты обычно сообщают о наличии в анамнезе хронической сезонной аллергии, астмы, атопического дерматита или других аллергических или иммунологических состояний [3–7].

За последние десятилетия наблюдается неуклонный и стремительный рост заболеваемости

эозинофильным эзофагитом. Число новых случаев зарегистрированного эозинофильного эзофагита возросло за последние годы почти в 100 раз [3, 8–12].

Эозинофильный эзофагит часто встречается как у детей, так и у взрослых. Различные эпидемиологические исследования сообщают о случаях эозинофильного эзофагита во многих странах на всех континентах, кроме Африки. На основании ряда популяционных исследований зарегистрирована заболеваемость эозинофильным эзофагитом от 0,1/10 000 до 1,2/10 000 во всем мире. В среднем распространенность эозинофильного эзофагита составляет 22,7 на 100 000 человек (95% CI, 12,4–36,0): 43,4 на 100 000 (95% CI, 22,5–71,2) взрослых и 29,5 на 100 000 (95% CI, 17,5–44,7) детей. В педиатрической популяции эозинофильный эзофагит чаще встречается у мальчиков. Среди взрослого населения белые мужчины европеоидной расы и неиспаноязычного происхождения чаще страдают эозинофильным эзофагитом, чем женщины соответствующих рас: 76% по сравнению с 48%. Эозинофильный эзофагит

может встречаться во всех возрастных группах, однако чаще это встречается у мужчин в возрасте от 20 до 30 лет, а средний возраст постановки диагноза составляет 34 года [3, 13, 14].

При проведении эзофагогастродуоденоскопии эозинофильный эзофагит обнаруживается в среднем у 2,4–6,6%. У пациентов с рефрактерной изжогой выявляемость эозинофильного эзофагита 1–8% и у 6% пациентов, имеющих некардиальную боль в грудной клетке [15]. У пациентов с жалобами на дисфагию частота пациентов с эозинофильным эзофагитом составляет 12–23%, а с эпизодами вклинивания пищи пищевод не менее чем в 50% случаев [3, 13, 16, 17].

Между появлением симптомов и временем постановки диагноза наблюдался временной разрыв, зависящий от возраста и расы (у взрослых и европеоидов с более длительным интервалом). Пищевая аллергия и атопический дерматит ассоциировались с уменьшением времени постановки диагноза. Симптомы варьировались в зависимости от возраста (более выраженная дисфагия и застревание пищи у взрослых) и расы (более выраженная рвота у не европеоидов). Кольца и стриктуры пищевода при постановке диагноза чаще встречались у взрослых, при этом эозинофилия пищевода была сопоставима в разных возрастных группах [18–22].

Имеется большое количество исследований и сочетании астмы и эозинофильного эзофагита. Астма и эозинофильный эзофагит, как правило, возникают вместе, часто наряду с другими атопическими состояниями. В частности, исследования показывают, что от 12 до 68 процентов людей во всем мире с диагностируемым эозинофильным эзофагитом, страдают бронхиальной астмой [23]. И астма и эозинофильный эзофагит являются хроническими иммуноопосредованными заболеваниями. Они характеризуются воспалительными изменениями слизистой и подслизистой оболочки с типичной инфильтрацией эозинофилами. Это диагностические признаки обоих заболеваний. Оба заболевания возникают преимущественно на аллергический фон, но атопия не является предпосылкой для развития данных заболеваний [24–27]. Недавние обзоры эозинофильного эзофагита были сосредоточены на патогенетическом эффекте Т-хелперов в качестве основных активаторов IL-9, IL-13 и IL-5, а также эотаксина, которые способствуют накоплению эозинофилов и тучных клеток, стимулирующих TGF- $\beta$ , что приводит к ремоделированию и структурным изменениям в слизистой оболочке пищевода. При астме наблюдаются аналогичные процессы [28–31].

В нашей практике мы наблюдали клинический случай: пациент 19 лет, в течении длительного времени наблюдался у пульмонолога по поводу бронхиальной астмы, аллергической, контролируемой, ДН 0ст. В течении 6 лет находился в ремиссии без медикаментозной поддержки. Однако, весной 2023 г. в течении месяца стал отмечать приступы кашля в ночное время, повышение температуры тела до 37,3С без видимых провоцирующих факторов, отсутствии других хронических заболеваний, хотя ранее отмечал поперхивание едой. Однократно был приступ удушья, который

купировался приемом эуфиллина и преднизолоном. Далее пациент получал комбинированную терапию: комбинацию будесонид/формотерол 160/4,5 мкг по 1 дозе 2 раза в день + небулайзерная терапия с пульмикортом без существенного эффекта. Стоит отметить, что в дебюте бронхиальной астмы данная терапия была эффективна и привела к длительной ремиссии. Лабораторно обращало внимание повышение эозинофилов до 11% в общем анализе крови, повышение IgE до 469ед. При проведении функции внешнего дыхания на момент обращения ОФВ1=109%, ФЖЕЛ=100%, проба с бронхолитиком положительная + 420мл.

Еще в 1892 году Ослер У. впервые описал приступы удушья на фоне аспирации желудочного содержимого. А в 1946 г. Мендельсон С.Л. (кислотно-аспирационный пневмонит) и Фридендер С. в 1966 г. предложили термин «рефлюкс-индуцированная астма». Клинические проявления, указывающие на вовлечение эзофагогастродуоденальной зоны в патологический процесс, встречаются примерно у 70–90% больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести и характеризуются преимущественно наличием дисфагического и диспепсического синдромов [32–35]. Как правило, сочетанное течение аллергической патологии органов дыхания и желудочно-кишечного тракта имеет взаимоотношающийся характер, в связи с чем разрабатываются способы прогнозирования риска развития воспалительных процессов верхних отделов пищеварительного тракта у больных бронхиальной астмой и разрабатываются алгоритмы гастроэнтерологического обследования этих пациентов. При этом ряд авторов отмечают несоответствие слабовыраженных клинических симптомов и серьезность структурно-функциональных нарушений, выявляемых во время эзофагогастродуоденоскопии и при биопсии [10, 36–39].

Согласно российским клиническим рекомендациям диагноз эозинофильного эзофагита устанавливается на основании клинических симптомов: дисфагия, вклинивание пищи в пищевод у взрослых и рвота, трудности при глотании, абдоминальная боль у детей; эндоскопической картины: отек, трахеевидный пищевод, экссудат, продольные борозды, стриктуры; патоморфологического подтверждения: эозинофильной инфильтрации пищевода с количеством эозинофилов 15 и более в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении  $\times 400$ , после обязательного исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода [1, 40, 41, 42]. Всем пациентам обязательно проводится эзофагогастродуоденоскопия с забором не менее 6 биоптатов из разных отделов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. У пациентов с симптомами выраженной дисфагии необходимо проведение рентгеноскопии пищевода с барием [1].

Для исключения ГЭРБ пациенту было рекомендовано дообследование у гастроэнтеролога. При проведении Фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) было выявлено: просвет пищевода сужен, контактная кровоточивость слизистой, эрозии до 3–4 мм в области Z линии с фибрином, недостаточность кардиального сфинктера. Заключение:

рефлюкс-эзофагит степень В. Нельзя исключить эозинофильный эзофагит. Выраженная гастропатия (рис. 1).

Однако по данным гистологического исследования был установлен диагноз хронического эзофагита слабой степени активности, где обращали на себя внимание в строме и фиброзно-мышечной области отёк с лимфоплазмацитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, тяжи фиброзной ткани, участки неогенеза и гиперплазия базальных клеток. По данным ряда исследований помимо повышения количества эозинофилов более 15, есть и другие гистологические данные, указывающие на эозинофильный эзофагит, а именно: гиперплазия базальных клеток, удлинение сосочков, поверхностное наслоение эозинофилов, внеклеточные эозинофильные гранулы и фиброз субэпителия [43, 44, 45].

При проведении пациенту рентгеноскопии пищевода с барием выявлено распространенное сужение пищевода в средней и нижней трети (рис. 2). Таким образом, эндоскопическое, рентгенологическое и гистологическое заключение у пациента в совокупности больше соответствовали картине эозинофильного эзофагита.

При анализе данных большой когорты пациентов с эозинофильным эзофагитом в Европе было обнаружено, что топические стероиды наиболее эффективны для индукции клинической и гистологической ремиссии, но чаще всего использовались ингибиторы протонной помпы [46–49]. Пациент в течении месяца до ФГДС получал топические ГКС, возможно это послужило причиной снижения уровня эозинофилов в слизистой оболочке пищевода, но не купированию клинических симптомов. По данным одного из исследований в ретроспективном анализе описаны 59 пациентов с дисфагией без диагностической гистологии эозинофильного эзофагита (эозинофилы <15) в четырех биопсиях средней части пищевода. Далее 14 пациентам была проведена повторная эндоскопия и биопсия с учетом персистирующих симптомов, у 5 (36%) при повторной биопсии была выявлена характерная гистологическая картина [50]. Британское общество гастроэнтерологов и гепатологов рекомендует рассмотреть возможность повторной эндоскопии и биопсии пищевода у пациентов, у которых первоначальная гистология не была диагностически значимой, но у которых

были эндоскопические признаки, указывающие на эозинофильный эзофагит или типичные симптомы, такие как обструкция пищевого комка, что согласуется и с российскими клиническими рекомендациями по эозинофильному эзофагиту в новом пересмотре 2022 г. [1, 51].

На сегодняшний день ИПП рассматриваются как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топическими стероидами) и безопасностью [1, 52, 53, 54]. С учетом ФГДС, данных гистологического исследования и рентгеноскопии пищевода пациенту были назначены ингибиторы протонной помпы с клиническим улучшением уже через 6 дней и полным прекращением приступов через 14 дней приема препаратов.

В данном клиническом случае нельзя исключить сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и эозинофильного эзофагита. В связи с тем, что нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода признано одним из ключевых факторов патогенеза ЭоЭ, а также учитывая высокую частоту сочетанного течения ГЭРБ и ЭоЭ применение ИПП в лечении больных ЭоЭ представляется достаточно обоснованным. Воздействие агрессивного рефлюктата при ГЭРБ приводит к повреждению слизистой оболочки пищевода и более глубокой пенетрации антигенов, высвобождению медиаторов воспаления клетками лейкоцитарного ряда, стимулирует увеличение продолжительности жизни эозинофилов. Заживление слизистой оболочки под влиянием ИПП предупреждает дальнейшую антигенную стимуляцию иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке пищевода и тем самым тормозит воспалительный процесс [1, 55–59].

Уровни эозинофилов пищевода коррелируют с тяжестью эндоскопических данных. Однако, тяжесть заболевания более тесно связана с несколькими гистологическими параметрами, чем только с количеством эозинофилов пищевода. Профилирование экспрессии транскриптов образцов биопсии пищевода идентифицировало уникальные транскрипты, специфичные для заболевания ЭоЭ, в частности гены, которые кодируют цитокины типа-2 или продукты, индуцируемые этими цитокинами (IL-13, индуцированный эотаксин-3). Диагностическая панель ЭоЭ (EDP), состоящая из 96 генов, участвующих в различных функциях, включая воспаление, ремоделирование и ионный транспорт, эффективно отличает пациентов с активным ЭоЭ от контрольных лиц, включая пациентов с ЭоЭ в стадии ремиссии. У пациентов с активным эзофагитом была выявлена экспрессия цитокинов типа-2 [60–63].

Недавние данные свидетельствуют о потенциальной роли в патогенезе ЭоЭ IgG4. Иммуногистохимический анализ биоптатов слизистой оболочки пищевода у взрослых выявил окрашивание IgG4 только у пациентов с активным ЭоЭ, а не у контрольной группы. Интересно, что в случаях ЭоЭ, которые реагируют на диетическое лечение, наблюдается повышенное соотношение пищевых IgG4 и IgG в плазме крови, а также значения в тканях, которые снижаются во время лечения, ремиссии заболевания. Можно предположить, что

**Рисунок 2.**  
Рентгеноскопия с барием у пациента с неконтролируемой бронхиальной астмой  
**Figure 2.**  
X-ray with barium in a patient with uncontrolled bronchial asthma



ЭоЭ может быть частью спектра заболеваний, связанных с IgG4, которые часто включают обширные процессы ремоделирования тканей, связанные с эозинофилами [64–68].

В связи с открытием новых данных в патогенезе эозинофильного эзофагита, в настоящее время имеются результаты терапии моноклональными антителами у пациентов не ответивших на ИПП и топические ГКС. Так, дупилумаб полностью человеческое моноклональное антитело, блокирующее общий рецепторный компонент для интерлейкина-4 и интерлейкина-13, ключевых и центральных факторов воспаления 2-типа. Дупилумаб одобрен для лечения множественных воспалительных заболеваний с воспалением 2-типа, включая атопический дерматит, астму, хронический риносинусит с полипами носа

и эозинофильный эзофагит. В исследовании дупилумаба у подростков и взрослых при эозинофильном эзофагите в фазе 2 дупилумаб в еженедельной дозе 300 мг уменьшал симптомы и улучшал гистологические, молекулярные и эндоскопические аспекты заболевания [69–76]. Также данный препарат показал высокую эффективность и при БА в исследовании фазы 3 QUEST. В данном исследовании пациенты с тяжелой неконтролируемой и гормонозависимой бронхиальной астмой получали дупилумаб в дозе 300 мг каждые 2 недели. На этом фоне частота обострений снизилась на 75%, отмечалось значительное улучшение функции легких, снижение гормональной нагрузки у пациентов и потребности в системных кортикостероидах (вплоть до отмены), а также значительное снижение эозинофилов в крови [77–80].

## Заключение

Таким образом, проблема эозинофильного эзофагита, особенно у лиц с коморбидной патологией легких, становится актуальной с учетом их взаимного отягощения, общих патогенетических механизмов и единых подходов к лечению. Однако точность

диагностики данной патологии остается еще недостаточно высокой, что требует разработок более четких диагностических и патогистологических критериев эозинофильного эзофагита и тесного взаимодействия клиницистов различных специальностей.

## Литература | References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Параскевова А.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
- Furuta G.T., Katzka D.A. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 22;373(17):1640–8. doi: 10.1056/NEJMr1502863.
- Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):319–332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067.
- Roy-Ghanta S., Larosa D.F., Katzka D.A. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 May;6(5):531–5. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.045.
- Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M. et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*. 2016 May;71(5):611–20. doi: 10.1111/all.12846.
- Shaheen N.J., Mukkada V., Eichinger C.S., Schofield H., Todorova L., Falk G.W. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018 Aug 1;31(8):doy015. doi: 10.1093/dote/doy015.
- Alexander E.S., Martin L.J., Collins M.H. et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Nov;134(5):1084–1092.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.021.
- Warners M., de Rooij W.E., Van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J., Bredenoord A.J. Large Increase in Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. *Gastroenterology*. 2017;152:S862–S863. AGA Abstracts: Tu1104. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32964-5.
- Arias Á., Pérez-Martínez I., Tenías J.M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):3–15. doi: 10.1111/apt.13441.
- Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M. et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology=Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2019;8(1):58–83. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2019801158.
- Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В., Ильчишина Т.А., Печникова В.В., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):58–83. doi: 10.17116/dokgastro2019801158.
- Giriens B., Yan P., Safroneeva E. et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: a population-based study. *Allergy*. 2015 Dec;70(12):1633–9. doi: 10.1111/all.12733.
- Prasad G.A., Alexander J.A., Schleck C.D., Zinsmeister A.R., Smyrk T.C., Elias R.M., Locke G.R. 3rd, Talley N.J. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1055–61. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.023.
- Ntuli Y., Bough I., Wilson M. Recognising eosinophilic oesophagitis as a cause of food bolus obstruction. *Frontline Gastroenterol*. 2020 Jan;11(1):11–15. doi: 10.1136/flgastro-2019-101176.
- García-Compeán D., González González J.A., Marrufo García C.A. et al. Prevalence of eosinophilic esophagi-

- tis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis*. 2011 Mar;43(3):204-8. doi: 10.1016/j.dld.2010.08.002.
15. Achem S.R., Almansa C., Krishna M., Heckman M.G., Wolfsen H.C., Talley N.J., DeVault K.R. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jun;33(11):1194-201. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04652.x.
16. Navarro P., Arias Á., Arias-González L., Laserna-Mendieta E.J., Ruiz-Ponce M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 May;49(9):1116-1125. doi: 10.1111/apt.15231.
17. Cook D., Zala A., Bollipo S., Potter M.D.E., Walker M.M., Talley N.J. Oesophageal food bolus obstruction and eosinophilic oesophagitis. *Intern Med J*. 2019 Aug;49(8):1032-1034. doi: 10.1111/imj.14389.
18. Chehade M., Jones S.M., Pesek R.D. et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep-Oct;6(5):1534-1544.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.038.
19. Furuta G.T., Liacouras C.A., Collins M.H., Gupta S.K., Justinich C., Putnam P.E., Bonis P., Hassall E., Straumann A., Rothenberg M.E.; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1342-63. doi: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.
20. Moawad F.J., Dellon E.S., Achem S.R. et al. Effects of Race and Sex on Features of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;14(1):23-30. doi: 10.1016/j.cgh.2015.08.034.
21. Schoepfer A.M., Straumann A., Panczak R., Coslovsky M. et al.; International Eosinophilic Esophagitis Activity Index Study Group. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2014 Dec;147(6):1255-66.e21. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.028.
22. Dellon E.S., Speck O., Woodward K., Covey S., Rusin S., Shaheen N.J., Woosley J.T. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol*. 2015 Mar;28(3):383-90. doi: 10.1038/modpathol.2014.110.
23. Virchow J.C. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Dig Dis*. 2014;32(1-2):54-60. doi: 10.1159/000357010.
24. Sherrill J.D., Gao P.S., Stucke E.M. et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Jul;126(1):160-5.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2010.04.037.
25. Cohen M.C., Rao P., Thomson M., Al-Adnani M. Eosinophils in the oesophageal mucosa: clinical, pathological and epidemiological relevance in children: a cohort study. *BMJ Open*. 2012 Jan 12;2(1):e000493. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000493.
26. Niranjana R., Rayapudi M., Mishra A., Dutt P., Dynda S., Mishra A. Pathogenesis of allergen-induced eosinophilic esophagitis is independent of interleukin (IL)-13. *Immunol Cell Biol*. 2013 Jul;91(6):408-15. doi: 10.1038/icb.2013.21.
27. Lockett G.A., Holloway J.W. Genome-wide association studies in asthma; perhaps, the end of the beginning. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Oct;13(5):463-9. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ea5f.
28. Hines B.T., Rank M.A., Wright B.L., Marks L.A. et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 121(2):218-28. doi:10.1016/j.anai.2018.05.005.
29. Straumann A., Conus S., Grzonka P. et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010 Jan;59(1):21-30. doi: 10.1136/gut.2009.178558.
30. Dougherty R.H., Sidhu S.S., Raman K., Solon M., Solberg O.D., Caughey G.H., Woodruff P.G., Fahy J.V. Accumulation of intraepithelial mast cells with a unique protease phenotype in T(H)2-high asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1046-1053.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2010.03.003.
31. Rothenberg M.E. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2015 May;148(6):1143-57. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.002.
32. Salem S.B., Kushner Y., Marcus V., Mayrand S., Fallone C.A., Barkun A.N. The potential impact of contemporary developments in the management of patients with gastroesophageal reflux disease undergoing an initial gastroscopy. *Can J Gastroenterol*. 2009 Feb;23(2):99-104. doi: 10.1155/2009/859271.
33. Camacho C., Velazquez V., Vicente M., Sierra C., Zayas P. Association between Eosinophilic Esophagitis and Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(2): AB52. Abstracts: 165. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.122
34. González-Cervera J., Arias Á., Redondo-González O., Cano-Mollinedo M.M., Terreehorst I., Lucendo A.J. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 May;118(5): 582-590.e2. doi: 10.1016/j.anai.2017.02.006.
35. Rajan J., Newbury R.O., Anilkumar A., Dohil R., Broide D.H., Aceves S.S. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jan;137(1):147-156.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.05.045.
36. Hiremath G., Correa H., Acra S., Dellon E.S. Correlation of endoscopic signs and mucosal alterations in children with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc*. 2020 Apr;91(4):785-794.e1. doi: 10.1016/j.gie.2019.11.031.
37. Ravi K., Talley N.J., Smyrk T.C., Katzka D.A., Kryzer L., Romero Y., Arora A.S., Alexander J.A. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci*. 2011 Jul;56(7):1981-6. doi: 10.1007/s10620-011-1594-1.
38. Savarino E.V., Tolone S., Bartolo O. et al. The GerdQ questionnaire and high resolution manometry support the hypothesis that proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia is a GERD-related phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Sep;44(5):522-30. doi: 10.1111/apt.13718.
39. Souza R.F., Huo X., Mittal V. et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1776-84. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.055.
40. Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis]. Moscow. 2013. (In Russ.)  
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.

41. Lucendo A.J., Frigal-Ruiz A.B., Rodríguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus*. 2011 Feb;24(2):E11-5. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01167.x.
42. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J., Dellon E.S. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;10(9):988-96.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2012.04.019.
43. O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., Gupta S.K., Spergel J.M., Furuta G.T., Rothenberg M.E. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333-345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065.
44. Cheng E., Souza R.F., Spechler S.J. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012 Dec 1;303(11):G1175-87. doi: 10.1152/ajpgi.00313.2012.
45. Bussmann C., Schoepfer A.M., Safroneeva E., Haas N., Godat S., Sempoux C., Simon H.U., Straumann A. Comparison of different biopsy forceps models for tissue sampling in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy*. 2016 Dec;48(12):1069-1075. doi: 10.1055/s-0042-117274.
46. Laserna-Mendieta E.J., Casabona S., Savarino E., Perelló A., Pérez-Martínez I., Guagnozzi D., Barrio J., Guardiola A., Asensio T., de la Riva S., Ruiz-Ponce M., Rodríguez-Oballe J.A., Santander C., Arias Á., Lucendo A.J.; EUREOS EoE CONNECT research group. Efficacy of Therapy for Eosinophilic Esophagitis in Real-World Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;18(13):2903-2911.e4. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.024.
47. Sá C.C., Kishi H.S., Silva-Werneck A.L., Moraes-Filho J.P., Eisig J.N., Barbuti R.C., Hashimoto C.L., Navarro-Rodriguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(4):557-61. doi: 10.1590/s1807-59322011000400006.
48. Gómez-Torrijos E., García-Rodríguez R., Castro-Jiménez A., Rodríguez-Sánchez J., Méndez Díaz Y., Molina-Infante J. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb;43(4):534-40. doi: 10.1111/apt.13496.
49. Alexander J.A., Jung K.W., Arora A.S. et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Jul;10(7):742-749.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.018.
50. Hines B.T., Rank M.A., Wright B.L., Marks L.A. et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):218-28. doi:10.1016/j.anai.2018.05.005
51. Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E. et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1459-1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326.
52. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R., Wang K., Greenhawt M., Falck-Ytter Y.T.; AGA Institute Clinical Guidelines Committee; Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1776-1786. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.038.
53. Ma C., Schoepfer A.M., Safroneeva E.; COREOS Collaborators; COREOS Collaborators. Development of a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (COREOS): An International Multidisciplinary Consensus. *Gastroenterology*. 2021 Sep;161(3):748-755. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.080.
54. Moawad F.J., Veerappan G.R., Dias J.A., Baker T.P., Maydonovitch C.L., Wong R.K. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol*. 2013 Mar;108(3):366-72. doi: 10.1038/ajg.2012.443.
55. Cianferoni A., Spergel J.M., Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(12):1501-10. doi.org/10.1586/17474124.2015.1094372.
56. Vanstapel A., Vanuytsel T., De Hertogh G. Eosinophilic peak counts in eosinophilic esophagitis: a retrospective study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2019 Apr-Jun; 82(2):243-250. PMID: 31314183.
57. Collins M.H., Martin L.J., Alexander E.S. 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*. 2017 Feb 1;30(3):1-8. doi: 10.1111/dote.12470.
58. Collins MH, Martin LJ, Wen T, Abonia JP, Putnam PE, Mukkada VA, Rothenberg ME. Eosinophilic Esophagitis Histology Remission Score: Significant Relations to Measures of Disease Activity and Symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 May;70(5):598-603. doi: 10.1097/MPG.0000000000002637.
59. Saffari H., Peterson K.A., Fang J.C. et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:798-800. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.009.
60. Dunn J.L.M., Shoda T., Caldwell J.M. et al.; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Esophageal type 2 cytokine expression heterogeneity in eosinophilic esophagitis in a multisite cohort. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;145(6):1629-1640.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.01.051.
61. Hirano I., Collins M.H., Assouline-Dayana Y. et al.; HEROES Study Group. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019 Feb;156(3):592-603.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.10.051.
62. Shoda T., Wen T., Aceves S.S., et al.; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul;3(7):477-488. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30096-7.
63. Kottyan L.C., Rothenberg M.E. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2017 May;10(3):580-588. doi: 10.1038/mi.2017.4.
64. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M. et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;31:1111-9.
65. Clayton F., Fang J.C., Gleich G.J. et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014 Sep;147(3):602-9. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.036.

66. Zukerberg L., Mahadevan K., Selig M., Deshpande V. Oesophageal intrasquamous IgG4 deposits: an adjunctive marker to distinguish eosinophilic oesophagitis from reflux oesophagitis. *Histopathology*. 2016 Jun;68(7): 968-76. doi: 10.1111/his.12892.
67. Rosenberg C.E., Mingler M.K., Caldwell J.M., Collins M.H., Fulkerson P.C., Morris D.W., Mukkada V.A., Putnam P.E., Shoda T., Wen T., Rothenberg M.E. Esophageal IgG4 levels correlate with histopathologic and transcriptomic features in eosinophilic esophagitis. *Allergy*. 2018 Sep;73(9):1892-1901. doi: 10.1111/all.13486.
68. Mohammad N., Avinashi V., Chan E., Vallance B.A., Portales-Casamar E., Bush J.W. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Is Associated With Increased Lamina Propria Immunoglobulin G4-Positive Plasma Cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Aug;67(2):204-209. doi: 10.1097/MPG.0000000000001949.
69. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Ильина Н.И. Дупилумаб: основные аспекты применения при T2-опосредованных заболеваниях. Медицинский совет. 2021;(16):186–196. doi:10.21518/2079-701X-2021-16-186-196.
70. Dellon E.S., Gonsalves N., Abonia J.P. et al. International Consensus Recommendations for Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Nov;20(11):2474-2484.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2022.02.017.
71. Spergel B.L., Ruffner M.A., Godwin B.C. et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 May;128(5):589-593. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.019.
72. Dellon E.S., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med*. 2022 Dec 22;387(25): 2317-2330. doi: 10.1056/NEJMoa2205982.
73. Dixit C., Thatayatikom A., Pappa H., Knutsen A.P. Treatment of severe atopic dermatitis and eosinophilic esophagitis with dupilumab in a 14-year-old boy with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Nov;9(11):4167-4169. doi: 10.1016/j.jaip.2021.06.049.
74. Aceves S.S., Dellon E.S., Greenhawt M., Hirano I., Liacouras C.A., Spergel J.M. Clinical guidance for the use of dupilumab in eosinophilic esophagitis: A yardstick. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Mar;130(3):371-378. doi: 10.1016/j.anai.2022.12.014.
75. Dellon E.S., Spergel J.M. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023 Jan;130(1):21-27. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.015.
76. Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617>. Access 05.09.2023.
77. Agache I., Akdis C.A., Akdis M., Canonica G.W. et al. EAACI Biologicals Guidelines-Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2021 Jan;76(1):14-44. doi: 10.1111/all.14425.
78. Fokkens W.J., Viskens A.S., Backer V. et al. EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023. *Rhinology*. 2023 Jun 1;61(3):194-202. doi: 10.4193/Rhin22.489.
79. Bacharier L.B., Maspero J.F., Katelaris C.H. et al.; Liberty Asthma VOYAGE Investigators. Dupilumab in Children with Uncontrolled Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2021 Dec 9;385(24):2230-2240. doi: 10.1056/NEJMoa2106567.
80. Benzecry, V.; Pravettoni, V.; Segatto, G.; Marzano, A.; Ferrucci, S. Type 2 Inflammation: Atopic Dermatitis, Asthma, and Hypereosinophilia Successfully Treated With Dupilumab. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2021, 31, 261–263. doi: 10.18176/jiaci.0614.

К статье

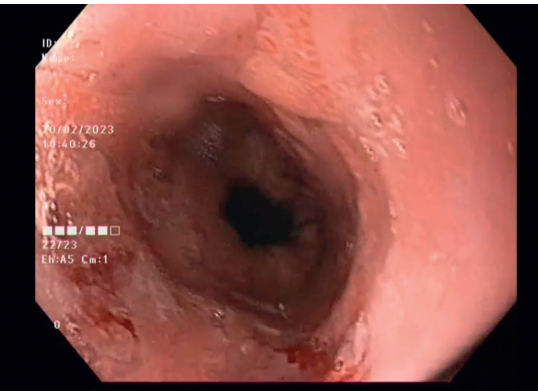
Эозинофильный эзофагит и коморбидная патология: современное состояние проблемы (стр. 138–145)

To article

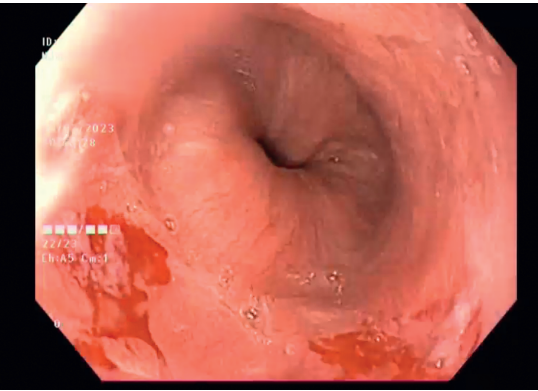
Eosinophilic esophagitis and comorbid pathology: current state of the problem (p. 138–145)

**Рисунок 1.**  
ФГДС у пациента  
с неконтролируе-  
мой бронхиальной  
астмой  
**Figure 1.**  
Fibrogastroduode-  
noscopy (FGDS)  
in a patient with  
uncontrolled  
bronchial asthma

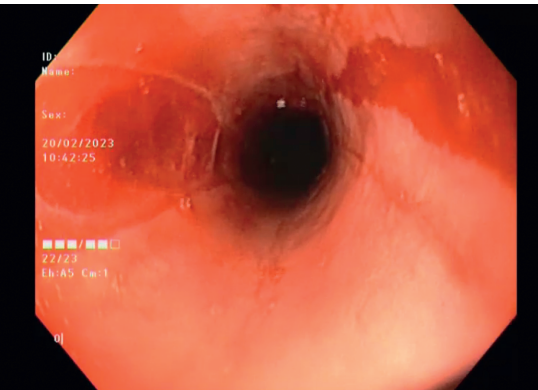
Пищевод (отек, отсутствие сосудистого рисунка, эрозии)  
Esophagus (swelling, loss of vascular pattern, erosion)



Пищевод (отек, отсутствие сосудистого рисунка, белый налет)  
Esophagus (swelling, loss of vascular pattern, white plaque)



Пищевод (отек, отсутствие сосудистого рисунка, белый налет)  
Esophagus (swelling, loss of vascular pattern, white plaque)



Пищевод (тонкие циркулярные кольца при раздувании пищевода)  
Esophagus (thin circular rings during swelling of the esophagus)

