

Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода

А.В. Параскевова¹, И.И. Шелковникова¹, Т.Л. Лапина¹, А.С. Трухманов¹,
А.С. Тертычный³, С.С. Пирогов⁴, И.М. Картавенко², Е.Ю. Юрьева², В.Т. Ивашкин¹

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

²Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

³Кафедра патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

⁴Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients

A.V. Paraskevova¹, I.I. Shelkovnikova¹, T.L. Lapina¹, A.S. Trukhmanov¹, A.S. Tertychny³, S.S. Pirogov⁴,
I.M. Kartavenko², Ye.Yu. Yur'yeva², V.T. Ivashkin¹

¹Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

²Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³A.I. Strukov Department of Pathology. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁴Gertsen Moscow oncological research institute, Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Для цитирования: Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Картавенко И.М., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т. Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):62-74.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74

For citation: Paraskevova A.V., Shelkovnikova I.I., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Kartavenko I.M., Yur'yeva Ye.Yu., Ivashkin V.T. Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):62-74.

DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru; 119048, Москва, Малая Трубецкая ул., 8

Tertychny Alexander S. — MD, PhD, professor. A.I. Strukov Department of Pathology, Sechenov University.

Contact information: atertychnyy@yandex.ru; 119048, Moscow, Malaya Trubetskaya st., 8.

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1

Lapina Tatyana L. — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University.

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1.

Поступила: 15.07.2017 / Received: 15.07.17

Клиническое наблюдение № 1

Пациент Л. 68 лет поступил в отделение гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко впервые в 2015 г. с жалобами на ощущение затруднения прохождения твердой пищи по пищеводу, срыгивание съеденной пищей, изжогу, которая возникает обычно после еды с частотой 2–3 раза в неделю.

*Ключевой симптом, который заставил пациента обратиться к врачу, — дисфагия (затруднение прохождения твердой пищи по пищеводу). Дифференциальный диагноз пищевой дисфагии включает: заболевания с поражением слизистой оболочки пищевода, которое приводит к сужению его просвета вследствие воспаления, фиброза или опухоли; нейромышечные заболевания, поражающие гладкие мышцы пищевода и подслизистое нервное сплетение, нарушающие перистальтику грудного отдела пищевода либо тонус **нижнего пищеводно-сфинктера (НПС)**; болезни средостения, которые вызывают обструкцию пищевода из-за его сдавления [1]. С учетом возраста больного исключение опухолевой причины дисфагии представлялось весьма актуальным. Вместе с тем сочетание дисфагии с частой изжогой может свидетельствовать в пользу развития пептической стриктуры пищевода как осложнения длительного течения **гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)** [2].*

Перед тем как формулировать предварительный диагноз и план обследования рассмотрим анамнез пациента и данные физикального осмотра.

Изжога беспокоит более 10 лет; в 2010 г. при обследовании установлен диагноз ГЭРБ, рефлюкс-эзофагит. С 2013 г. отметил присоединение жалоб на периодическое ощущение «затруднения» прохождения твердой пищи по пищеводу. Целесообразно отметить, что именно в это время больной начал разведение домашней птицы. Принимал *ингибитор протонной помпы* (ИПП, пантопразол 40 мг в сутки) с временным облегчением симптомов. В ноябре 2015 г. пациент отметил присоединение жалоб на регургитацию съеденной пищей. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) выявлен дистальный рефлюкс-эзофагит, стриктура дистального отдела пищевода. С этими жалобами в декабре 2015 г. больной был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко. Аллергологический анамнез отягощен: отмечается обострение вазомоторного ринита при цветении травянистых растений. Наследственный анамнез: мать пациента умерла в возрасте 75 лет, страдала бронхиальной астмой; отец умер в возрасте 64 лет от рака пищевода.

При осмотре состояние удовлетворительное. *Индекс массы тела* (ИМТ) 27 кг/м². Кожный покров чистый, умеренной влажности. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. *Число дыханий* (ЧД) 17 в минуту. Тоны сердца ясные, ритм правильный. *Частота сердечных сокращений* (ЧСС) 70 в минуту. АД 130 и 80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка перкуторно не увеличены.

Диагноз ГЭРБ у пациента с длительным анамнезом изжоги, наличием рефлюкс-эзофагита при ЭГДС не вызывает сомнения. Очевидно, что в последние 3 года течение заболевания пищевода приобрело новые угрожающие черты — появилась дисфагия, регургитация съеденной пищей. План обследования был нацелен на установление причины стриктуры пищевода, выявленной при эндоскопии (отягощенный наследственный анамнез — рак пищевода у отца). Обращали на себя внимание наличие вазомоторного ринита и бронхиальная астма в семейном анамнезе по материнской линии.

В клиническом анализе крови отмечена эозинофилия — 11%, $0,75 \times 10^9$ /л при количестве лейкоцитов $6,7 \times 10^9$ /л. Остальные показатели общего и биохимического анализа крови в пределах нормы.

При проведении рентгенологического исследования пищевода с бариевой взвесью патологических изменений не выявлено (исследование проведено через 1,5 месяца после ЭГДС). При повторной ЭГДС были отмечены следующие характеристики: пищевод проходим, видны кольцевидные сокращения мышечного аппарата средне- и нижнегрудного отдела пищевода и легко снимающиеся мелкие (до 0,2 см) участки эксудативного белесовато-желтого налета в средне- и нижнегрудном отделе пищевода (30–34 см от резцов, рис. 1). Выполнена биопсия пищевода по 2 фрагмента из проксимального и дистального отдела. Сделано заключение: эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита со вторичным нарушением моторики пищевода.

При морфологическом исследовании пищевода биоптаты представлены многослойным плоским эпителием пищевода без подлежащей стромы с выраженной диффузной эозинофильной инфильтрацией, количество эозинофилов более 25 в поле зрения. Отмечается выраженное расширение межклеточных пространств, десквамация клеток на поверхности с образованием очаговых скоплений с большим количеством эозинофилов (рис. 2). Проведена PAS-реакция: мицелия грибов не обнаружено.

Таким образом, PAS-реакция подтвердила, что видимый при ЭГДС белесовато-желтый налет не является проявлением «грибкового» эзофагита.

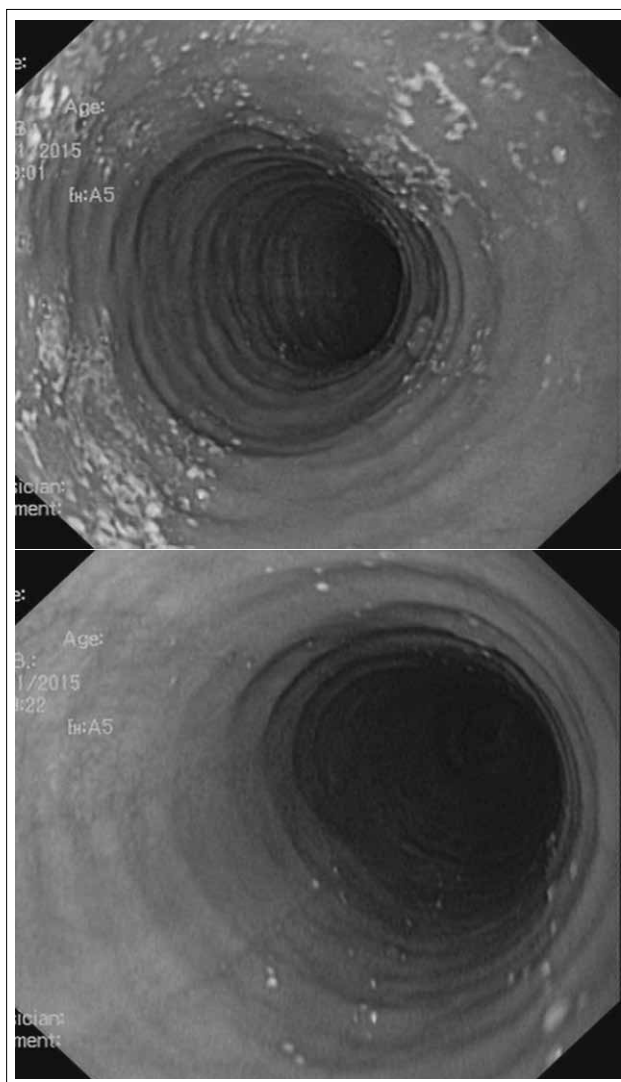


Рис. 1. Эндоскопическая картина пищевода с характерными для эозинофильного эзофагита кольцами, продольными бороздами и экссудативными бляшками

Fig. 1. Endoscopy of the esophagus reveals rings, longitudinal furrows and exudative patches, characteristic for eosinophilic esophagitis

В результате обследования пожилого мужчины с жалобами на дисфагию и отягощенным бронхиальной астмой семейным анамнезом были получены очевидные данные, свидетельствующие в пользу диагноза эозинофильного эзофагита. Эозинофилия периферической крови сочеталась с типичной эндоскопической картиной (вертикальные борозды, подвижные концентрические кольца, белесоватый экссудат) и морфологическими признаками заболевания (большие признаки — более 15 эозинофилов в поле зрения, эозинофильные микроабсцессы, поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты) (табл. 1) [3, 5, 6].

Сформулирован клинический диагноз. Основное комбинированное заболевание: сочетанные

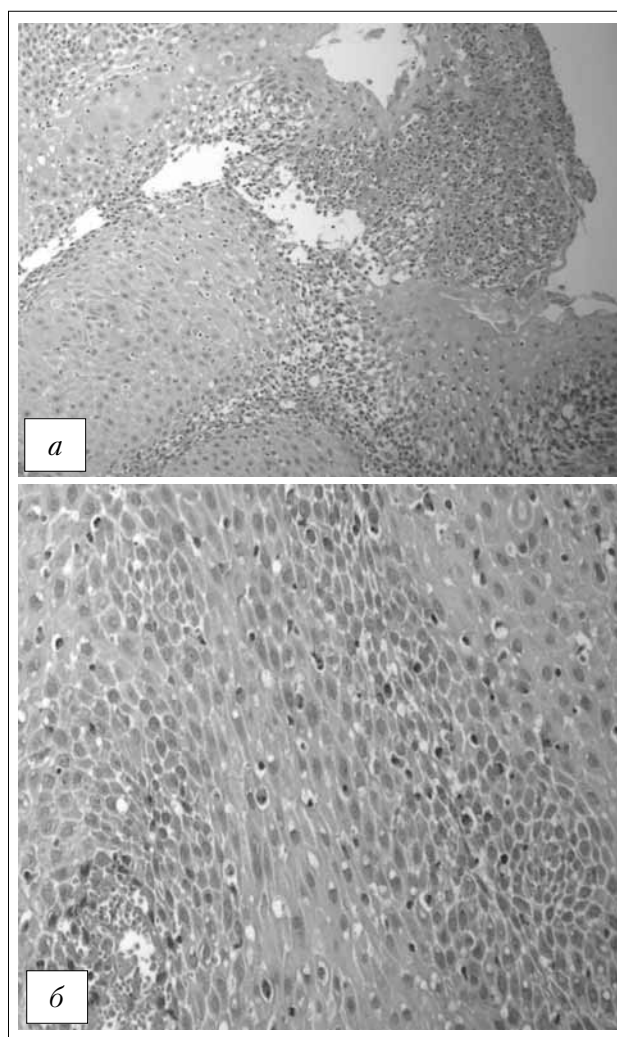


Рис. 2. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода. Окраска гематоксилином и эозином. а — наложения на поверхности многослойного плоского эпителия, представленные скоплениями десквамированных клеток эпителия и эозинофильных лейкоцитов, $\times 100$;

б — расширение межклеточных пространств и диффузная эозинофильная инфильтрация, $\times 400$

Fig. 2. Histology of esophageal mucosa, hematoxyline and eosine stain.

а — surface stacking of agglomerates of desquamated epithelial cells and eosinophilic granulocytes on squamous epithelium, $\times 100$;

б — dilation of intercellular spaces and diffuse eosinophilic infiltration, $\times 400$

заболевания: 1) Эозинофильный эзофагит. 2) ГЭРБ. Сопутствующее заболевание: вазомоторный ринит.

В соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации лечение эозинофильного эзофагита проводят топическими кортикостероидами с эндоскопическим и морфологическим контролем через 3 месяца [3]. Важно отметить, что рекомендации РГА и других национальных сообществ гастроэнтерологов называют иници-

Таблица 1

Морфологические признаки эозинофильного эзофагита [3]

Большие	Малые
<p>Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, $\times 400$</p> <p>Эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 эозинофилов и более в пределах эпителиального пласта)</p> <p>Поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты</p> <p>Дегрануляция эозинофилов</p>	<p>Гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия)</p> <p>Межклеточный отек</p> <p>Увеличение числа и удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки</p> <p>Увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и мастоцитов</p>

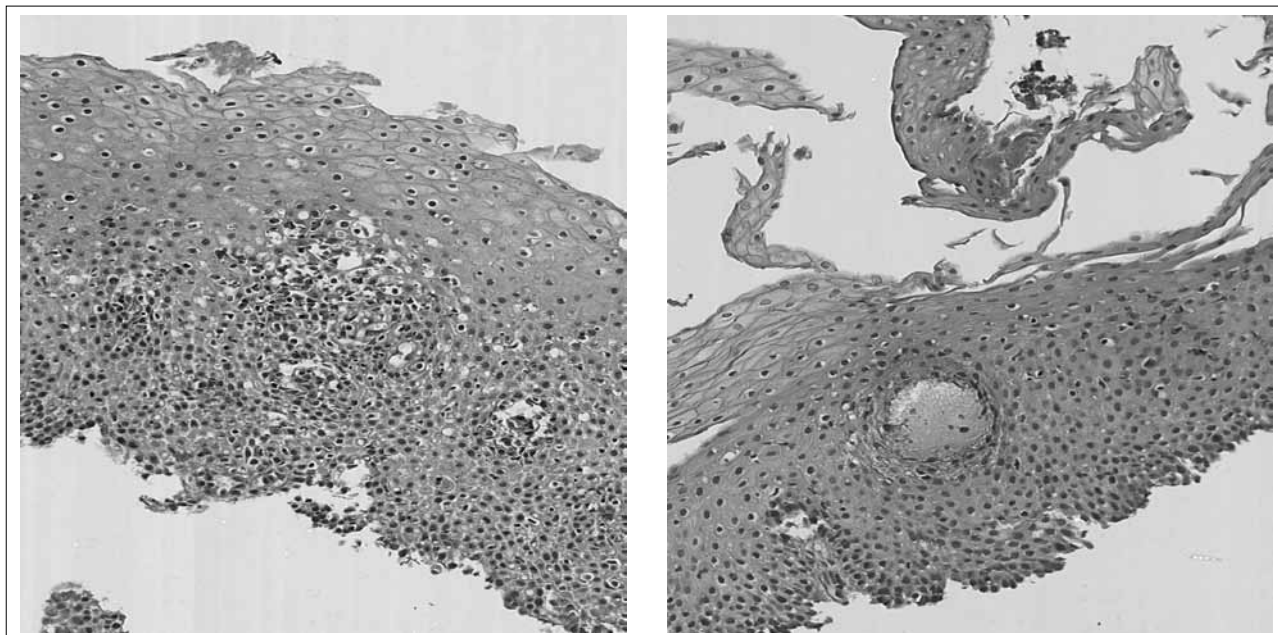


Рис. 3. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода через 3 месяца терапии ИПП. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 3. Histology of esophageal mucosa in 3 months of PPI treatment, hematoxyline and eosine stain. $\times 200$

альную терапию **ингибиторами протонной помпы** (ИПП) при эозинофильном эзофагите целесообразным и безопасным терапевтическим подходом [3, 6, 7, 8, 9, 10]. Согласно метаанализу 33 исследований, включавших 619 пациентов разного возраста, лечение ИПП приводит к клинической ремиссии в 60,8% (95% ДИ, 48,38–72,2%), и к гистологической ремиссии в 50,5% случаев эозинофильного эзофагита (95% ДИ, 42,2–58,7%) [10].

Учитывая возраст пациента старше 60 лет (нехарактерный для дебюта эозинофильного эзофагита), отсутствие яркого аллергологического анамнеза, длительный анамнез ГЭРБ (изжога более 10 лет), отсутствие выраженной дисфагии и чувства «застывания» пищи («вклинения» пищи в пищевод), стриктуры пищевода (по данным рентгенологического исследования) было решено воздержаться от назначения топических кортикостероидов

и провести инициальный курс монотерапии ИПП (эзоменпразол 40 мг в сутки) в течение трех месяцев с последующим эндоскопическим и морфологическим контролем.

При контрольном обследовании в феврале 2016 г. дисфагии и изжоги нет. В клиническом анализе крови отмечается положительная динамика в виде уменьшения эозинофилии (снижение количества эозинофилов до 9,1%; $0,45 \times 10^9/\text{л}$). При контрольной ЭГДС пищевод проходим, просвет не изменен, слизистая его гиперемирована, отечна в терминальном отделе. При морфологическом исследовании биоптатов отмечается выраженная положительная динамика: обращает на себя внимание то, что лишь в одном из четырех биоптатов сохраняется высокое содержание эозинофилов, в трех других эозинофилы немногочисленны (не более 2 в поле зрения). Сохраняется расширение межклеточных пространств (рис. 3).

Таким образом, инициальная терапия ИПП привела к улучшению клинической, эндоскопической и гистологической картины эозинофильного эзофагита. Следующим шагом в ведении пациента стала оценка необходимости назначения поддерживающей терапии и выбор такого лечения. Поддерживающая терапия при эозинофильном эзофагите изучена недостаточно, оптимальная ее стратегия не разработана. Первые рекомендации, которые рассматривают поддерживающую терапию при данном заболевании с позиции медицины, основанной на доказательствах, опубликованы в 2017 г. [8]. Длительное назначение топических стероидов для поддерживающей терапии может иметь положительный эффект для определенной категории пациентов среди тех, у кого удалось добиться ремиссии при инициальном курсе стероидов [8]. Но с учетом того, что данному больному ранее эти препараты не назначали, такой вариант не рассматривался.

В качестве эффективной меры поддержания ремиссии эозинофильного эзофагита рассматривается исключение из рациона продуктов, которые служили триггерами обострения заболевания, или соблюдение диеты с элиминацией шести продуктов (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты) или четырех продуктов (коровье молоко, пшеница, яйца, бобовые) [8, 11, 12]. Однако в связи с тем, что пациент не отмечал пищевой аллергии, его приверженность такой диете вызвала сомнения. В европейских клинических рекомендациях на основе единичных клинических исследований у взрослых и детей в качестве эффективной поддерживающей терапии у лиц с положительным эффектом от инициальной терапии обосновано назначение ИПП [8,13]. Пациенту было рекомендовано длительно принимать ИПП.

Больной после выписки из отделения гастроэнтерологии в феврале 2016 г. принимал ИПП в течение двух месяцев, диету не соблюдал, продолжал разводить домашнюю птицу (с чем, скорее всего, и была связана первичная аллергия в 2013 г.). Симптомы рецидивировали в ноябре–декабре 2016 г.: вновь появилось чувство затруднения прохождения по пищеводу твердой пищи, отрыжка воздухом. Нельзя исключить, что ухудшение самочувствия совпало с началом регулярного употребления по совету супруги больного сырых домашних яиц. Возобновил прием ИПП, что однако не улучшило его самочувствия. В январе 2017 г. больной был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост — 178 см, масса тела — 86 кг, ИМТ —

27 кг/м². Кожный покров чистый. Над лёгкими выслушивается везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту, тоны сердца ритмичные, АД 130 и 80 мм рт. ст., пульс 74 в минуту. Живот мягкий, болезненный в эпигастрии. Периферических отёков нет.

Пациенту с диагнозом эозинофильного эзофагита и возобновлением дисфагии было назначено обследование для оценки его состояния в динамике.

В общем анализе крови не было отклонений от нормы, за исключением эозинофилии (8,5%) при нормальном значении абсолютного количества эозинофилов и лейкоцитов. В биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (27.01.2017), выявлены умеренно выраженные диффузные изменения печени по типу стеатоза и поджелудочной железы по типу липоматоза; конкременты и взвесь в просвете желчного пузыря, холестероз его стенок, кисты обеих почек.

При ЭГДС (27.01.2017) пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка гиперемирована в нижнегрудном отделе, там же 4 продольные эрозии длиной до 2 см местами с нежным налетом фибрина, кардия смыкается не полностью, видны рубцовые изменения в абдоминальном отделе пищевода с кольцевидным сужением, грыжевая полость. В желудке выявлено умеренное количество желчи, складки слизистой оболочки невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, в антральном отделе несколько отечна, угол желудка не изменен, привратник круглой формы, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая оболочка ее гиперемирована, умеренно отечна, постбульбарный отдел проходим. Проведена биопсия — по 2 фрагмента из абдоминального отдела пищевода в области сужения, из нижней и средней третей грудного отдела пищевода.

При морфологическом исследовании биоптатов из абдоминального отдела пищевода: пласт многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширением межклеточных контактов и эозинофильной инфильтрацией (до 8 эозинофилов в поле зрения). Отмечается паракератоз и десквамация эпителия, пласты цилиндрического желудочного эпителия, в котором определяются отдельные бокаловидные клетки.

В биоптатах нижней трети грудного отдела пищевода: пласты многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширением межклеточных контактов и эозинофильной инфильтрацией (более 15 эозинофилов в поле зрения). В биоптатах средней трети грудного отдела пищевода: мелкие фрагменты многослойного плоского эпителия с выраженным акантозом, расширени-

ем контактов и эозинофильной инфильтрацией (более 15 эозинофилов в поле зрения).

При данной госпитализации появились новые свидетельства о сочетании у больного ГЭРБ и эозинофильного эзофагита. В пользу ГЭРБ свидетельствовал длительный многолетний анамнез изжоги, которая была успешно купирована курсами ИПП. У нас не было данных об эрозивном эзофагите в анамнезе, так как более ранние медицинские документы не были доступны. Впервые при ЭГДС выявлены эрозии нижней трети пищевода, а при гистологическом исследовании — цилиндрическая метаплазия, что подтверждает диагноз эрозивного эзофагита как формы ГЭРБ. Интересно отметить, что одновременно наблюдалось обострение обоих заболеваний. Рекомендации по эозинофильному эзофагиту 2017 года утверждают, что эозинофильный эзофагит и ГЭРБ — это различные заболевания, которые могут сосуществовать, иногда не оказывая влияния друг на друга, а иногда взаимодействуя [8].

Таким образом, по итогам наблюдения в течение полутора лет у пожилого пациента с многолетней изжогой и эпизодами дисфагии прослеживается рецидивирующее течение эозинофильного эзофагита. Клинический диагноз не претерпел изменений с течением времени.

Клинический диагноз. Основное комбинированное заболевание: сочетанные заболевания: 1) идиопатический эозинофильный эрозивный эзофагит, 2) ГЭРБ с цилиндрической метаплазией слизистой оболочки. **Сопутствующее заболевание:** вазомоторный ринит.

Учитывая тяжесть рецидива эозинофильного эзофагита с развитием фибротических изменений пищевода, назначен флутиказона пропионат по схеме впрыск–глоток 250 мкг 3 раза в день и эзомепразол 20 мг в сутки в течение 6 месяцев с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем. Даны рекомендации о соблюдении диеты с исключением молока, продуктов из пшеницы, яиц, сои, орехов, рыбы и морепродуктов.

Обсуждение

Эозинофильный эзофагит — иммунологически обусловленное заболевание, которое развивается у генетически предрасположенных лиц. Пищевые антигены и антигены окружающей среды запускают Th2 иммунный ответ, а цитокины IL-4, IL-5 и IL-13 стимулируют продукцию эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода, что в итоге завершается эозинофильной инфильтрацией пищевода [3, 5, 8]. Другие причины эозинофильной инфильтрации пищевода должны быть исключены. Эозинофильный эзофагит — нозологическая единица, которая известна с середины 90-х годов XX века, то есть описана она сравнительно недавно на основании выделения ее из ГЭРБ [14, 15, 16]. Дифференциальный диагноз ГЭРБ и эозинофильного эзофагита имеет принципиальное значение (табл. 2) и не всегда проводится с легкостью, особенно с учетом того, что многие морфологические признаки этих заболеваний совпадают (гиперплазия базального слоя эпителия, удлинение сосочков собственной пластинки, расширение межклеточных пространств). При ГЭРБ достаточно часто в инфильтрате обнаружи-

Таблица 2

Дифференциальный диагноз ГЭРБ и эозинофильного эзофагита [3]

Признак	Эозинофильный эзофагит	ГЭРБ
Доминирующий симптом	Дисфагия	Изжога
Эпизоды «вклинения» пищи в пищевод	Характерны	Не характерны
Пол	Доминируют мужчины	Нет различий
Аллергологический анамнез	Отягощен у 70% больных	Не отягощен
Особенности эндоскопической картины	Проксимальное или тотальное поражение Бледность и ранимость слизистой оболочки, экссудат Множественные циркулярные кольца и вертикальные борозды Стриктуры и сужения пищевода	Дистальное поражение Гиперемия слизистой оболочки, эрозии, язвы, пищевод Баррета
Особенности гистологической картины	Более 15 эозинофилов в поле зрения Склероз собственной пластинки слизистой оболочки Эозинофильные микроабсцессы	Менее 7 эозинофилов в поле зрения
Эффективная терапия	Диета, стероидные гормоны	Антациды, ИПП, H ₂ -блокаторы

ваются эозинофилы; для диагноза имеет значение их число [17]. Пороговым значением плотности эозинофильного инфильтрата служит более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения ($\times 400$), что является признаком эозинофильного эзофагита [8].

Еще большую сложность дифференциального диагноза ГЭРБ и эозинофильного эзофагита обуславливает особая форма последнего — эозинофильный эзофагит, разрешающийся при приеме ингибиторов протонной помпы [3, 4, 6, 7, 18, 19]. То, что на фоне монотерапии ИПП у ряда пациентов наступает клиническая и гистологическая ремиссия, продемонстрировало и данное наблюдение. Почему ИПП оказывают позитивный эффект у части больных эозинофильным эзофагитом? Предполагается, что гастроэзофагеальный рефлюкс вызывает повреждение эпителия с нарушением его барьерной функции, что приводит к повышению его проницаемости для антигенов. В первую очередь ИПП, благодаря ингибированию продукции HCl, уменьшают частоту рефлюкса. Кроме того, у ИПП предполагается противовоспалительный эффект. Так например, омепразол тормозит стимулированную цитокинами секрецию эотаксина-3 [18].

Представленное выше клиническое наблюдение подтверждает возможность сочетания у одного пациента ГЭРБ и эозинофильного эзофагита [8].

Эозинофильный эзофагит — хроническое заболевание, для которого характерно рецидивирующее течение при отмене лечения и нарушении элиминационной диеты. Спонтанная ремиссия для эозинофильного эзофагита не типична. Персистирующее воспаление приводит к развитию фиброза подслизистого слоя и течение нелеченного эозинофильного эзофагита — к формированию стриктуры пищевода [3, 5, 6, 8]. Частота стриктуры пищевода при отсроченном диагнозе эозинофильного эзофагита увеличивалась с 17,2% (если от дебюта симптомов до установления диагноза проходило до 2 лет), до 70,8% (если диагноз

устанавливали спустя более 20 лет) [20]. Таким образом, наблюдение за пациентами, страдающими эозинофильным эзофагитом, и правильный подбор поддерживающего лечения крайне важны, так как определяют прогноз заболевания.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка 52 лет обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко для дообследования и уточнения диагноза. Жалоб активно не предъявляла.

Из анамнез заболевания известно, что в возрасте 6 лет в результате падения с лестницы пациентка получила травму поясничного отдела позвоночника, после чего периодически отмечала боль в пояснице, правом бедре и голени. В последние 2 года в связи с болью в поясничном отделе позвоночника практически ежедневно принимала нестероидные противовоспалительные средства (эторикоксиб 90 мг 1 раз в сутки). Регулярно принимает *биологически активные добавки* (БАД). В течение двух лет ежедневно, с перерывом каждые полгода на 2 недели пациентка принимала комплекс БАД, и в течение двух месяцев раз в год добавляла комплекс витаминов группы В, витамин Е, цинк и т.д. В 2014 г. дополнительно к перечисленному в течение двух месяцев пила соевый лецитин (см. перечень в табл. 3).

В августе 2016 г. в связи с сохранением боли в пояснице выполнено рентгенологическое исследование позвоночника, при котором выявлена гиперподвижность L_{III} позвонка, в связи с чем больной рекомендовали проведение стабилизирующей операции. В рамках предоперационного обследования больной проводится клинический анализ крови (патологических изменений не выявлено, эозинофилов 0,7%, $0,03 \times 10^9/\text{л}$) и эндоскопическое исследование (август 2016 г.). В связи с выявленными макроскопическими изменениями (белесоватые бляшки на поверхности слизистой

Таблица 3

Состав и режим приема биологически активных добавок

2 года ежедневно, каждые полгода перерыв на 2 недели	Раз в год добавляли в течение 2 месяцев
ВСАА (L-лейцин, L-валин, L-изолейцин) 3000 мг L-Аргинин 500 мг Гиалуроновая кислота с пролином (гиалуроновая кислота 100 мг, L-пролин 100 мг) Альфа-липоевая кислота 50 мг, экстракт косточек винограда (полифенолы) 25 мг L-Карнитин или Мильдоний 500 мг Глюкозамин с хондроитином 1500 мг + 1200 мг Глицин 100 мг Таурин 500 мг Малат магния (Са 100 мг, Mg 150 мг)	L-Карнозин 500 мг L-Лизин 500 мг L-Глутамин 1000 мг Комплекс витаминов В (В ₁ , В ₂ , В ₃ , В ₅ , В ₆ , В ₁₂ , Биотин) + фолиевая кислота, холин, парааминобензойная кислота, инозитол Цинк 50 мг Витамин Е 400 МЕ В 2014 г. курс 30–60 дней: соевый лецитин 1200 мг

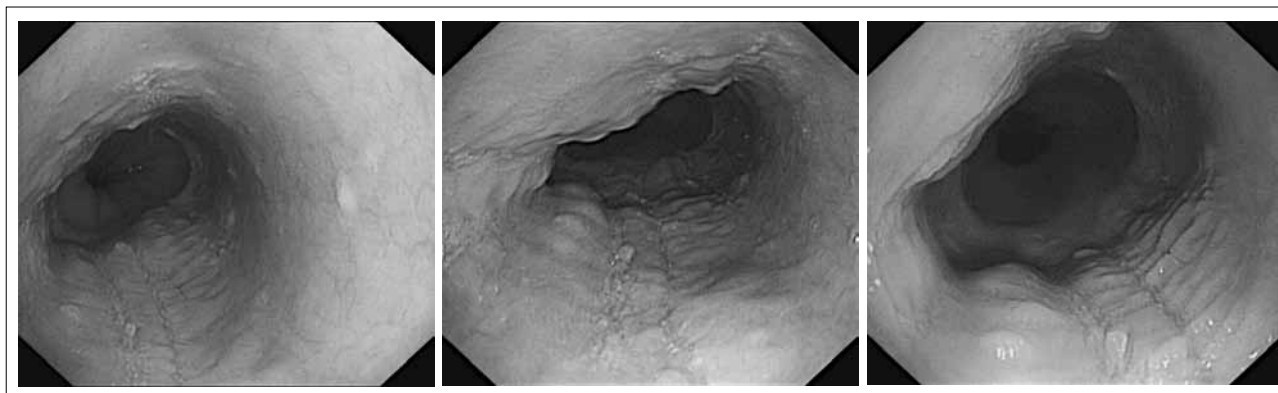


Рис. 4. Эндоскопическая картина пищевода. Утолщение, продольная исчерченность и поперечные «борозды» слизистой оболочки пищевода

Fig. 4. Endoscopic image of the esophagus. Esophageal edema, longitudinal furrows and rings

оболочки пищевода) взята биопсия из нижней трети пищевода, при гистологическом исследовании которой выявлена эозинофильная инфильтрация. В связи с предполагаемым диагнозом эозинофильного эзофагита для проведения экспертной оценки эндоскопической картины больной проведена ЭГДС. При ЭГДС от 1 сентября 2016 г.: пищевод визуально не изменен до уровня 36 см от резцов, где обращало на себя внимание циркулярное утолщение слизистой оболочки за счет бессосочковых сосочковых разрастаний, продольная исчерченность; при осмотре в *узкоспектральном режиме* (NBI) с увеличением в 150 раз — большая часть данной зоны аваскулярна, в ее пределах отмечаются единичные папилломатозные разрастания листовидной формы размерами до 0,2 см. Подобные изменения распространяются до уровня 39 см от резцов (кардиоэзофагеальный переход). Розетка кардии эластичная, смыкается полностью. В желудке небольшое количество слизи, стенки эластичные, слизистая оболочка бледно-розовая. Складки большой кривизны мягкие, подвижные, при инсуффляции воздуха расправляются полностью. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая оболочка ее бледно-розовая. Постбульбарные отделы не изменены. Взята биопсия из средней и нижней трети пищевода. При взятии биопсии ткани сохраняют эластичность, фрагментации и повышенной кровоточивости нет.

Заключение: эндоскопическая картина эозинофильного эзофагита, II степень по EREFS, с реактивным гиперкератозом, специфическим эксудатом и формированием плоскоклеточных папиллом (рис. 4).

Классификация EREFS (Eosinophilic esophagitis Endoscopic Reference Score) основана на полуколичественной оценке (с присвоением баллов) таких признаков эозинофильного эзофагита как эксудат, кольца, отек слизистой оболочки пищевода, борозды и стриктуры [21]. Выявленная у больной степень изменений

говорила о наличии эндоскопических симптомов эозинофильного поражения пищевода.

По данным морфологического исследования: фрагменты слизистой оболочки пищевода с очаговой гиперплазией и десквамацией многослойного плоского неороговевающего эпителия с признаками пролиферации базальных и парабазальных клеток, участками акантоза, с очаговым умеренно выраженным малоактивным хроническим воспалительным инфильтратом в подлежащей строме с большой примесью эозинофилов, часть из которых распространяется и на подслизистый слой, с очаговым фиброзом подслизистого слоя. Было сделано заключение о наличии эозинофильного эзофагита.

Пациентке назначили пантопразол 20 мг в сутки, а также рекомендовали прекратить прием БАД в связи с предстоящей операцией. Операция декомпрессии межпозвонкового канала на уровне L_{III}–L_{IV} проведена 12.09.2016. Гастроэнтерологические жалобы пациентку не беспокоили. В амбулаторном клиническом анализе крови от 02.11.2016 обращала на себя внимание относительная эозинофилия — 7% ($0,4 \times 10^9/\text{л}$). Остальные показатели общего и биохимического анализов без отклонений от нормы. В ноябре 2016 г. с целью дообследования и уточнения диагноза пациентка госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

Из анамнеза жизни: пациентка не курит, алкоголь не употребляет. Из перенесенных заболеваний следует отметить гистерэктомию в 2013 г. по поводу миомы матки, декомпрессию межпозвонкового канала на уровне L_{III}–L_{IV} в сентябре 2016 г. Отец пациентки умер в возрасте 77 лет, страдал гипертонической болезнью, ее матери 80 лет. Имеет двух сыновей, один из них страдает бронхиальной астмой. Аллергологический анамнез пациентки не отягощен; непереносимость пищевых продуктов, лекарственных препаратов отрицает.

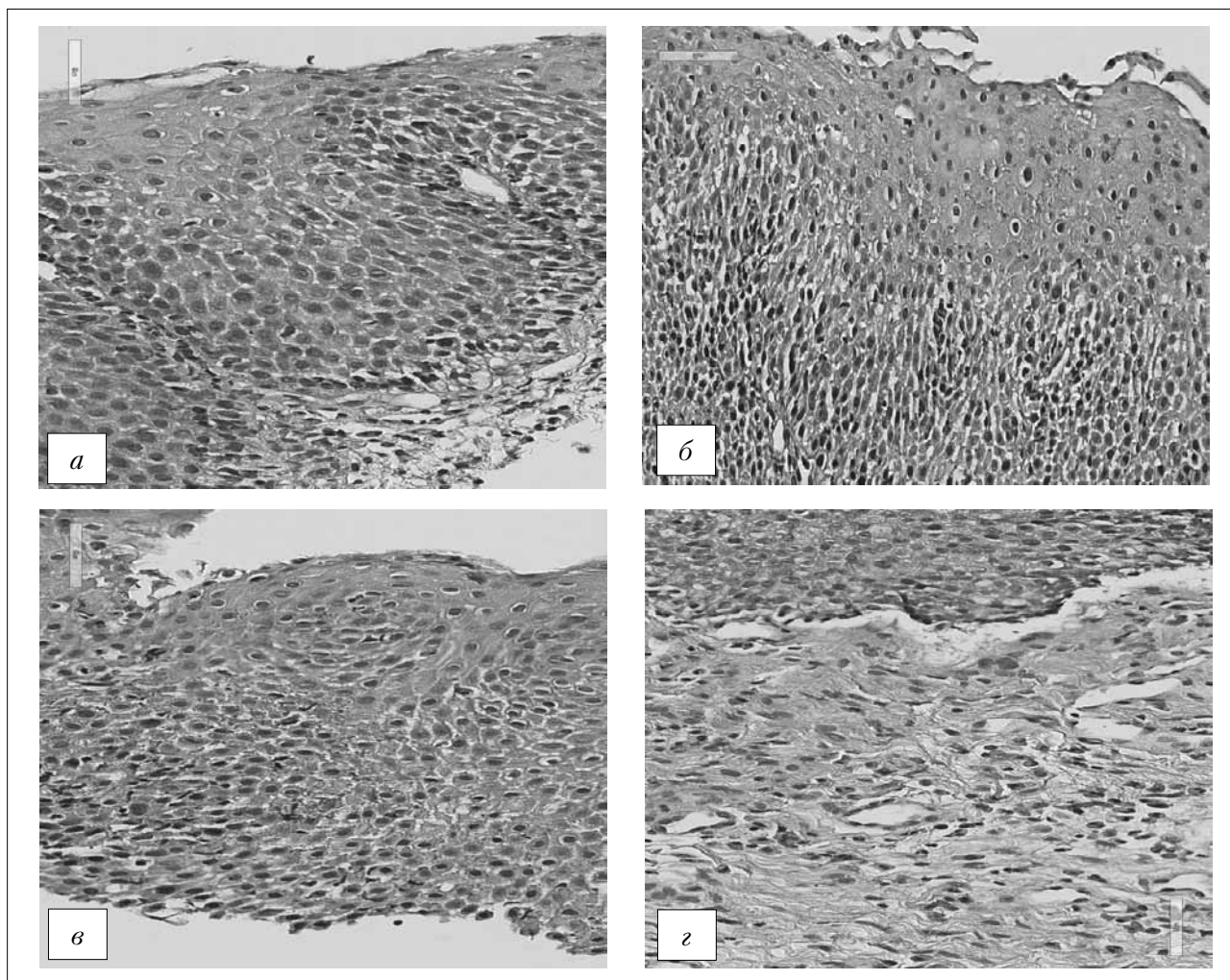


Рис. 5. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода. Окраска гематоксилином и эозином.
 а — акантоз многослойного плоского эпителия, эозинофилы инфильтрируют весь эпителиальный пласт с поражением верхних отделов;
 б — дегрануляция эозинофилов и выраженная гиперплазия базального слоя;
 в — диффузное расширение межклеточных пространств и очаговая десквамация клеток на поверхности с наличием эозинофильных лейкоцитов;
 з — собственная пластинка в субэпителиальных отделах с диффузной эозинофильной инфильтрацией, очагами отека и участками фиброза

Fig. 5. Histology of esophageal mucosa, hematoxyline and eosine stain.

а — acanthosis of multilayer squamous epithelium, eosinophils infiltrate the whole epithelial layer with lesion of the upper area;
 б — degranulation of eosinophils and severe hyperplasia of basal layer;
 в — diffuse dilation of intercellular spaces and focal desquamation of surface cells, eosinophilic granulocytes are present;
 з — lamina propria in subepithelial region with diffuse eosinophilic infiltration, foci of edema and patchy fibrosis

При анализе анамнеза и предоставленных при госпитализации в клинику данных обследования диагноз не вызывает затруднений. Типичная эндоскопическая картина, которая соответствует выраженной стадии по классификация EREFS, и типичная морфологическая картина свидетельствуют в пользу эозинофильного эзофагита. Вместе с тем обращает внимание ряд особенностей, которые выделяют данное наблюдение из ряда типичных случаев атопически обусловленного эозинофиль-

ного эзофагита. В первую очередь — отсутствие симптомов, характерных для эозинофильного эзофагита: пациентка не предъявляла гастроэнтерологических жалоб, важные для диагноза находки сделаны при плановом обследовании. Женский пол больной также не характерен для данного заболевания. Мужской пол — доказанный фактор риска, возможно из-за сцепленного с полом однонуклеотидного полиморфизма гена тимического стромального лимфопротеина и его рецептора

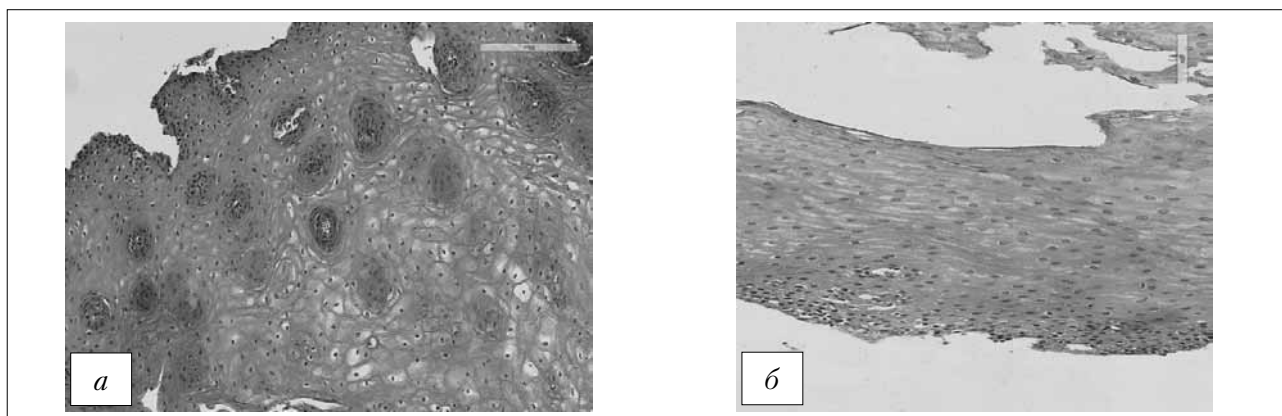


Рис. 6. Гистологическая картина слизистой оболочки пищевода в динамике. Окраска гематоксилином и эозином. Биоптаты представлены пластами многослойного плоского эпителия без подлежащей стромы, строение которых соответствует нормальным гистологическим характеристикам; дистрофические, регенераторные и воспалительные изменения отсутствуют

Fig. 6. Dynamics of esophageal mucosa histological presentation, hematoxyline and eosine stain. *a* and *б* — biopsy specimens are represents layers of multilayer squamous epithelium without underlying stroma demonstrating normal histological pattern; no signs of dystrophic, regenerative and inflammatory changes are present

[3, 5, 8]. Отсутствие аллергии и заболеваний атопической природы — также одна из особенностей клинического наблюдения. Важно отметить, что частое сочетание эозинофильного эзофагита с пищевой аллергией и атопическими заболеваниями служит обоснованием их единых патогенетических механизмов. При эозинофильном эзофагите достоверно чаще, чем в группе контроля встречаются аллергический ринит (отношение шансов 5,58; 95% ДИ 3,27–9,53), бронхиальная астма (3,06; 95% ДИ 2,01–4,66) и экзема (2,86; 95% ДИ 1,88–4,36). Вместе с тем отсутствие этих заболеваний, конечно, не служит достаточным основанием для того, чтобы исключить эозинофильный эзофагит [8]. Обследование в клинике было спланировано для уточнения диагноза и оценки динамики состояния пищевода.

При поступлении в клинику состояние удовлетворительное. Рост 170 см, масса тела 60 кг, ИМТ 21 кг/м². Телосложение нормостеническое. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. Кожный покров чистый, умеренной влажности; в поясничной области вертикальный рубец длиной около 10 см. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система без видимых изменений. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 68 ударов в минуту, АД 110 и 80 мм рт.ст. Живот мягкий, при поверхностной пальпации безболезненный. Печень и селезенка при перкуссии не увеличены. На снятой ЭКГ: ритм синусовый, правильный, ЧСС 72 в минуту. Горизонтальное положение электрической оси сердца.

В общем анализе крови относительное количество эозинофилов (5,9%) немного выше нормы, остальные показатели в пределах нормальных значений. При биохимическом исследовании крови показатели в пределах нормы. При УЗИ органов брюшной полости отмечены умеренные диффузные изменения ткани печени; деформация желчного пузыря, взвесь в его просвете.

Проведено рентгенологическое исследование пищевода. Акт глотания не нарушен. Пищевод свободно проходим для густой бариевой взвеси, складки слизистой прослежены на всем протяжении, стенки пищевода эластичны во всех отделах. Кардия неплотно смыкается. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы в положении лежа не определяется. Сделано заключение только о наличии недостаточности кардии. При ЭГДС пищевод проходим, стенки его эластичные, слизистая оболочка в нижнегрудном отделе белесая с минимальным поверхностным отеком. Кардия смыкается не полностью, в желудке выявлено умеренное количество желчи, складки слизистой оболочки невысокие, ровные, слизистая оболочка желудка неравномерно гиперемирована, преимущественно в антральном отделе, угол желудка не изменен, привратник круглой формы, эластичен, проходим. Луковица двенадцатиперстной кишки средних размеров, слизистая оболочка ее гиперемирована и умеренно отечна. Постбульбарный отдел проходим. Заключение: недостаточность кардии, катаральный рефлюкс-эзофагит, антральный гастрит.

Взята биопсия слизистой оболочки пищевода из ниже- и среднегрудного отделов пищевода. При гистологическом исследовании биоптаты представлены фрагментами многослойного пло-

Таблица 4

Дифференциальный диагноз эозинофильного и лекарственного эзофагита

Показатели	Идиопатический эозинофильный эзофагит	Лекарственный эзофагит
Эпидемиологические особенности	Молодые мужчины	Любой пол и возраст
Симптомы	Дети Дисфагия, «вклинение» пищи в пищевод	Одинофагия, дисфагия, загрудинная боль
Особенности анамнеза жизни	Аллергия Бронхиальная астма, атопический дерматит, вазомоторный ринит	Связь с приемом лекарственных препаратов, БАД
Эндоскопические особенности	Экссудат Кольца Отек Борозды Стриктуры	Язва (в том числе «целующиеся» язвы), эрозии, часто в средней трети пищевода

ского эпителия без подлежащей стромы со слабо выраженными регенераторными и дистрофическими изменениями (рис. 6).

По данным обследования признаков поражения пищевода не получено, что не характерно для хронического рецидивирующего течения эозинофильного эзофагита. Особенность настоящего наблюдения в том, что длительное употребление БАД предшествовало появлению эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, а отказ от их приема сопровождался полной эндоскопической и гистологической ремиссией заболевания. Характер клинического течения свидетельствует о лекарственной природе заболевания.

Сформулирован клинический диагноз: лекарственный эозинофильный эзофагит, обусловленный приемом биологически активных добавок.

Обсуждение

Эозинофильная инфильтрация пищевода наблюдается при ряде заболеваний и требует широкого дифференциального диагноза для выяснения ее причины. Она встречается, как описано выше, при ГЭРБ (обычно наблюдается до 7 эозинофилов в поле зрения), при эозинофильном эзофагите, а также при гиперэозинофильном синдроме и эозинофильном гастроэнтерите (сочетается с эозинофилией других отделов желудочно-кишечного тракта), при воспалительных заболеваниях кишечника, паразитарной или грибковой инвазии, системных заболеваниях соединительной ткани [17, 22]. Описанное клиническое наблюдение демонстрирует эозинофильную инфильтрацию при приеме БАД.

Таким образом, речь идет об индуцированном лекарственными препаратами эзофагите. Хорошо раскрывает это понятие англоязычный термин «pill-induced esophagitis» — «эзофагит, индуцированный таблетками» [17, 22].

В составленной нами таблице представлены характерные признаки идиопатического эозинофильного и лекарственного эзофагитов (табл. 4, 5). Часто лекарственный эзофагит характеризуется достаточно яркой клинической симптоматикой с мучительной одинофагией и дисфагией и эндоскопической картиной с язвами и эрозиями пищевода [23, 24, 25]. Вместе с тем, очевидно, что эти особенности зависят от медикамента, который вызвал эзофагит, и подавляющее большинство описанных в литературе случаев связано с приемом нестероидных противовоспалительных средств, бифосфонатов или агрессивных БАД (например, экстракт гарцинии камбоджийской, представляющий собой гидроксиллимонную кислоту) с ulcerогенным эффектом [23, 24, 25]. Особенностью представленного клинического наблюдения является случайное (без активного обращения к врачу с «пищеводными» жалобами) обнаружение поражения пищевода при плановом обследовании. Данная история болезни ставит вопрос о реальной частоте лекарственного эзофагита без яркой клинической симптоматики.

Морфологическая картина эозинофильного эзофагита, как иммунологически обусловленного заболевания, неспецифична. В табл. 5 перечислены морфологические признаки идиопатического эозинофильного эзофагита [3, 6, 8], все представленные характеристики встречаются при лекарственном эзофагите с эозинофильной инфильтрацией пищевода [17, 22, 24, 25]. Таким образом, при гистологическом исследовании некоторые случаи лекарственного эзофагита могут быть неотличимы от иммунологически обусловленного идиопатического эозинофильного эзофагита.

Заключение

У пациентов с жалобами на дисфагию, наличием эозинофилии периферической крови, сужением пищевода, образованием в слизистой оболочке пищевода циркулярных или продольных

Таблица 5

Морфологические признаки идиопатического эозинофильного и лекарственного эзофагита с эозинофильной инфильтрацией пищевода

Идиопатический эозинофильный эзофагит	Лекарственный эзофагит с эозинофильной инфильтрацией пищевода
<p>Большие признаки:</p> <p>более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения, x400 эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 эозинофилов и более в пределах эпителиального пласта)</p> <p>поверхностно расположенные эозинофильные инфильтраты</p> <p>дегрануляция эозинофилов</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>
<p>Малые признаки:</p> <p>гиперплазия базального слоя эпителия (более 20% толщины эпителия)</p> <p>межклеточный отек</p> <p>удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75% толщины эпителия), склероз собственной пластинки</p>	<p>+</p> <p>+</p> <p>+</p>

складок, определяемых при ЭГДС, в круг дифференциального диагноза необходимо включать иммунологически опосредованное заболевание — идиопатический эозинофильный эзофагит.

Эозинофильный эзофагит является морфологическим диагнозом и для его подтверждения необходимо проведение биопсии пищевода (по 2 фрагмента из проксимального и дистального отдела пищевода). Критерием установления диагноза служит выявление более 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении в 400 раз.

Первичная заболеваемость идиопатическим эозинофильным эзофагитом неуклонно растет

и сейчас оценивается как 1–20 на 100 000 населения в год (в среднем 7), с распространенностью 13–49 на 100 000 населения [8].

Большое значение имеет дифференциальный диагноз идиопатического эозинофильного эзофагита и ГЭРБ, при этом следует учитывать возможность их сочетания. Эозинофилия пищевода может развиваться в рамках лекарственного поражения, что делает важным анализ в каждом случае лекарственного анамнеза и возможного приема биологически активных добавок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict interest. The authors declare no conflict of interest.

Литература

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дисфагии. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2015; 25(5):84-93 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Sheptulin A.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnosis and treatment of dysphagia: clinical guidelines of Russian gastroenterological associations. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2015; 25(5):84-93].
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017; 27(4):75-95 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., Sayfutdinov R.G., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Pirogov S.S., Kucheryavy Yu.A., Storonova O.A., Andreyev D.N. Diagnosis and treatment of a gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):75-95].
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М. 2013, <http://www.gastro.ru/userfiles/RecomEE.pdf> [Ivashkin V.T., Baranskaya Ye.K., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: clinical guidelines the Russian gastroenterological association, М. 2013, <http://www.gastro.ru/userfiles/RecomEE.pdf>].
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2012; 22(1):71-81 [Ivashkin V. T., Baranskaya Ye.K., Kaybysheva V.O., Ivanova Ye.V., Fedorov Ye.D. Eosinophilic esophagitis: review of literature and clinical case presentation. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):71-81].
- Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. В кн. «Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения» / Под ред. В.Т. Ивашкина, 2-е изд., М.: Литерра 2011: 267-9 [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. Eosinophilic esophagitis. In : «Rational pharmacotherapy digestive disease» / ed.: V.T. Ivashkin, 2nd ed., М.: Литерра 2011:267-9].
- Dellon E.S. et al. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of

- Esoophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-92.
7. *Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I.* et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(1):3.e6-20.e6.
 8. *Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., Amil Dias J., Bove M., González-Cervera J., Larsson H., Miehlke S., Papadopoulou A., Rodríguez-Sánchez J., Ravelli A., Ronkainen J., Santander C., Schoepfer A.M., Storr M.A., Terreehorst I., Straumann A., Attwood S.E.* 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. doi: 10.1177/2050640616689525
 9. *Cheng E.* Proton pump inhibitors for eosinophilic oesophagitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):416-20.
 10. *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.e1.
 11. *Wechsler J.B., Schwartz S., Amsden K., Kagalwalla A.F.* Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis. *J Asthma Allergy* 2014;7:85-94. doi: 10.2147/JAA.S47243.
 12. *Molina-Infante J., Arias A., Barrio J., Rodríguez-Sánchez J., Sanchez-Cazalilla M., Lucendo A.J.* Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; Nov;134(5):1093-9.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.023.
 13. *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;43(4):534-40. doi: 10.1111/apt.13496.
 14. *Attwood S.E.A., Smyrk T.C., Demeester T.R., Jones J.B.* Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:109-16.
 15. *Straumann A., Spichtin H.P., Bernoulli R., Loosli J., Vöggtlin J.* Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1419-29. In German.
 16. *Furuta G.T., Katzka D.A.* Eosinophilic Esophagitis *N Engl J Med* 2015; 373(17): 1640-1648. doi:10.1056/NEJMra1502863.
 17. *Yantis R.K.* Eosinophils in the GI tract: How many is too many and what do they mean? *Modern Pathology* 2015; 28: S7-S21
 18. *Eluri S., Dellon E.S.* PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis: More similarities than differences *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31(4): 309-15
 19. *Kia L., Hirano I.* Distinguishing GERD from eosinophilic oesophagitis: concepts and controversies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(7):379-86.
 20. *Schoepfer A.M., Safronova E., Bussmann C.* et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013; 145(6): 1230.e1-1236.e2.
 21. *Hirano I., Moy N., Heckman M.G.* et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013; 62:489-95.
 22. *Noffsinger A.E.* Update on esophagitis: controversial and underdiagnosed causes. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(7):1087-95. doi: 10.1043/1543-2165-133.7.1087.
 23. *Латина Т.Л., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Напалкова Н.Н., Трухманов А.С., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б.* Острая лекарственная язва пищевода: быстрое заживление на фоне лечения лансофедом *Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол* 2000; 10(5):85-87 [*Lapina T.L., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Napalkova N.N., Trukhmanov A.S., Kon'kov M.Yu., Ponomarev A.B.* Acute drug-induced esophageal ulcer: rapid healing at Lansofed treatment. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2000; 10(5):85-87].
 24. *Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.J., Kim B.G., Lee K.L., Chang M.S., Im J.P., Kang H.W., Shin C.M.* Clinical_and_endoscopic_characteristics_of drug-induced_esophagitis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(31):10994-9. doi: 10.3748/wjg.v20.i31.10994.
 25. *Kim J.W., Kim B.G., Kim S.H., Kim W., Lee K.L., Byeon S.J., Choi E., Chang M.S.* Histomorphological and Immunophenotypic_Features_of_Pill-Induced_Esophagitis. *PLoS One.* 2015 Jun 5;10(6): e0128110. doi: 10.1371/journal.pone.0128110.