

Основные положения рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита

к.м.н. В.О. Кайбышева¹, проф., д.м.н. Е.Д. Федоров¹, проф., д.м.н. Л.М. Михалева², проф., д.м.н. С.И. Эрдес³, проф., д.м.н. М.М. Лохматов³, проф., д.м.н. А.С. Тертычный³, д.м.н. Е.В. Иванова¹, проф., д.м.н. Е.Л. Никонов¹, А.С. Антишин³

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

² ФГБНУ «НИИ морфологии человека», Москва

³ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Цель. Представить и обсудить основные положения новых рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита, опубликованные в 2017 г.

Основные положения. Последние годы изучение эозинофильного эзофагита достигло качественно-нового уровня: были проведены и закончены крупные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованы систематические обзоры, показавшие необходимость пересмотра предшествующих рекомендаций с использованием принципов доказательной медицины. 16 октября 2016 года в рамках 24-ой Объединенной Европейской гастроэнтерологической недели состоялось совещание экспертной рабочей группы по созданию новых рекомендаций по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Каждый пункт рекомендаций был оценен по уровню доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций по отношению к применению или, наоборот, неприменению, которая могла быть сильной или слабой (применялось только для рекомендаций, относящихся к вопросам диагностики и лечения). Итогом работы экспертной рабочей группы явилось создание рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых (Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults).

Заключение. Новые рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита у детей и взрослых, основанные на принципах доказательной медицины позволяют оптимизировать диагностику заболевания, существенно улучшить результаты лечения больных, снизить риск развития осложнений.

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

Конфликт интересов отсутствует

Введение

В ряду заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением слизистой оболочки пищевода в странах Европы и США эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) уже несколько десятилетий занимает второе по распространённости место после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). У детей и лиц молодого возраста ЭоЭ является главной причиной дисфагии и острых эпизодов вклинения пищи в пищевод.

Первые описания эозинофилии пищевода датируются концом 1970-х годов (Р. Лэндрес (R. Landers)), а уже в начале 1990-х годов ЭоЭ был выделен отдельный клинико-морфологический синдром [1,2,3], отличающийся следующими особенностями: наличием клинических симптомов дисфункции пищевода (дисфагия, поперхивание во время еды, эпизоды острой обтурационной дисфагии), семейного анамнеза атопических заболеваний, эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода (>15 эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$), разрешающейся на фоне элиминационных диет и противовоспалительной терапии.

С момента выделения ЭоЭ в отдельную нозологическую форму частота установления диагноза «Эозинофильный эзофагит» стала нарастать в экспоненциальной прогрессии, что привело к лавинообразному увеличению числа научных публикаций, посвященных проблеме ЭоЭ и значительному росту показателей распространенности этого заболевания. В дальнейшем, накопленные данные о клинических, эндоскопических и гистологических особенностях нового заболевания нашли свое отражение в нескольких экспертных документах, которые, в период с 2007-2014 г были систематизированы и изданы в виде клинических рекомендаций Европейских и Американских научных обществ (2007г, 2011г, 2013 г, 2014г) по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых [4,5,6,7]. В Российской Федерации рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ЭоЭ вышли в свет в 2013 г.

Последние несколько лет изучение ЭоЭ достигло качественно-нового уровня: были проведены и закончены несколько рандомизированных контролируемых исследований, опубликованы крупные систематические обзоры, показавшие необходимость пересмотра предшествующих рекомендаций. Кроме того, ни в одной из вышеупомянутых клинических рекомендаций не проводилась оценка уровня доказательности и степени рекомендаций с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation), являющейся на сегодняшний день необходимым инструментом при создании клинических рекомендаций.

С целью проведения согласительного совещания по проблеме ЭоЭ в 2016 г была создана рабочая группа, состоящая из 21 эксперта (гастроэнтерологи, педиатры,

аллергологи), представляющих Европейское общество гастроэнтерологов (United European Gastroenterology (UEG), Европейское общество педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), Европейскую академию аллергологии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) и Европейское общество по изучению эозинофильного эзофагита (European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS).

До начала работы согласительного совещания членами Европейской рабочей группы по изучению ЭоЭ был проведен детальный систематический обзор литературы, посвященной ЭоЭ, выделение основных проблем, спорных вопросов и пунктов, требующих пересмотра. 16 октября 2016 года состоялось совещание экспертной рабочей группы по созданию новых рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ, проходившее в виде голосования по системе GRADE.

Каждый пункт рекомендаций был оценен по уровню доказательности (высокий, умеренный, низкий, очень низкий) и степени рекомендаций по отношению к применению или, наоборот, неприменению, которая могла быть сильной или слабой (применялось только для рекомендаций, относящихся к вопросам диагностики и лечения) [8]. Итогом работы экспертной рабочей группы явилось создание рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых (Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults), которые были опубликованы в 2017 г [8].

Целью настоящей публикации является отражение современных рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ, основанных на принципах доказательной медицины.

Дефиниция

Положение 1. Определение

Эозинофильный эзофагит - хроническое иммуно-опосредованное заболевание, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагией).

Уровень доказательности: не оценивался; согласие участников: 100%

Диагноз «эозинофильный эзофагит» может быть установлен только после исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода (паразитарные и грибковые инфекции, болезнь Крона, гиперэозинофильный синдром, ахалазия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Изолированная эозинофильная инфильтрация слизистой

оболочки пищевода без ключевого симптома заболевания -дисфагии не может служить критерием ЭоЭ. Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и другие. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление в слизистой оболочке пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоидного ряда – эозинофилов.

Важно, что из дефиниции ЭоЭ исключен термин «антиген - опосредованное» заболевание, использовавшийся ранее. Согласно накопленным на сегодняшний день данным, не существует однозначного представления о том, что служит триггером развития эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода: воздействие пищевых и воздушных антигенов на иммуно-скомпрометированный организм или же нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, способствующее более глубокому проникновению экзогенных антигенов в толщу слизистой оболочки и инициации иммунного воспаления.

Более того, многими работами было показано, что терапия больных ЭоЭ ингибиторами протонной помпы (ИПП), восстанавливая целостность эпителиального барьера, во многих случаях приводит не только к клинической, но и к гистологической ремиссии заболевания. По этой же причине, *эзофагеальную эозинофилию, разрешающуюся при терапии ИПП* решено более не относить к отдельной нозологической форме, поскольку клинически, эндоскопически, гистологически и даже генетически она неотличима от ЭоЭ и, по всей видимости, является фенотипическим подтипом ЭоЭ [9,10].

Положение 2. Развитие клинической и гистологической ремиссии при лечении ингибиторами протонной помпы у взрослых пациентов не исключает диагноз «эозинофильный эзофагит»: эзофагеальная эозинофилия, разрешающаяся на фоне антисекреторной терапии является одним из фенотипических проявлений ЭоЭ, а не отдельным заболеванием. В клинических исследованиях у больных ЭоЭ, отвечающих и не отвечающих на терапию ИПП были обнаружены однотипные клинические, гистологические и генетические особенности [8].

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Последние несколько лет были ознаменованы большим количеством исследований, призванных внести ясность в проблему эозинофилии пищевода, разрешающейся в ответ на терапию ИПП. Большинство работ показали отсутствие каких бы то ни было отличий в клинических проявлениях, эндоскопических, гистологических, функциональных (рН-метрия пищевода) и молекулярно-генетических особенностях у больных ЭоЭ и больных с эзофагеальной эозинофилией, отвечающей на терапию ИПП [9-20].

Ключевым пунктом, позволившим сделать вывод о том, что эзофагеальная эозинофилия, разрешающаяся на фоне терапии ИПП, является лишь одним из фенотипов ЭоЭ, явился генетический анализ. На сегодняшний день расшифровано несколько генетических аномалий, приводящих к развитию эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода: гены, ответственные за экспрессию веществ-хемоаттрактантов (гены эотаксина 3), «барьерных» молекул (desmoglein 1), генов, контролирующих ремоделирование тканей (periostin) и генов, ответственных за функционирование мастоцитов (carboxypeptidase A) [19]. Мутации в данных генах обнаруживаются с одинаковой частотой при обоих фенотипах ЭоЭ (отвечающем и не отвечающем на терапию ИПП).

Кроме того, несколько экспериментальных исследований *in vitro* однозначно показали противовоспалительную активность ИПП, проявляющуюся в снижении выраженности Th2 - воспаления [16,21]. Напомним, что иммунный ответ при ЭоЭ характеризуется гиперпродукцией провоспалительных цитокинов Т-хелперами 2 типа (Th2) в ответ на воздействие пищевых и воздушных антигенов. Противовоспалительный эффект ингибиторов протонной помпы и глюкокортикоидов у больных с эозинофилией пищевода, разрешающейся при применении ИПП оказался сопоставимым.

Опубликована серия наблюдений за 3 пациентами с клиническими и гистологическими критериями, удовлетворяющими диагнозу «эозинофильный эзофагит», у которых удалось достичь ремиссии заболевания при применении препарата вонопрозан (калий конкурентный блокатор секреции соляной кислоты), обладающего более мощным антисекреторным эффектом по сравнению с традиционными ИПП [22]. Полученные результаты заставили ученых еще раз задуматься о роли агрессивного кислого рефлюктата, нарушающего барьерную функцию слизистой оболочки пищевода в патогенезе ЭоЭ.

Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в патогенезе ЭоЭ

Положение 3. ЭоЭ и ГЭРБ –два патогенетически различных заболевания, которые (в связи с высокой распространенностью ГЭРБ) могут протекать как сопутствующие заболевания.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

В случае наличия ГЭРБ и ЭоЭ у одного и того же пациента нельзя исключить потенцирующего эффекта одного заболевания на течение и прогноз второго. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о возможном влиянии агрессивного кислотно-пептического рефлюктата, нарушающего барьерную функцию слизистой оболочки пищевода, способствуя более глубокому проникновению антигенов у больных с ЭоЭ.

Считается, что наличие патологических кислых рефлюксов усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антиген-презентирующих клеток с пищевыми и воздушными экзоаллергенами. Учитывая это, значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию облегчением имеющихся у них симптомов и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [18]. Однако, это всего лишь гипотеза, основанная на косвенных доказательствах (прежде всего на эффективности антисекреторных препаратов в лечении больных с ЭоЭ).

Существует и другая точка зрения, согласно которой предсуществующее эозинофильное воспаление вызывает повреждение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, что уже впоследствии приводит к появлению симптомов ГЭРБ даже в ответ на физиологические рефлюксы. Доказательством тому служат исследования, показывающие более низкий порог возникновения боли и изжоги (гиперчувствительность пищевода) при инфузии соляной кислоты в просвет пищевода больных ЭоЭ по сравнению со здоровыми добровольцами [23]. Наличие гиперчувствительности пищевода у больных ЭоЭ (как следствие воспаления и нарушения структурной целостности слизистой оболочки пищевода) может также служить объяснением быстрого купирования симптомов в ответ на прием ИПП, несмотря на эозинофильное воспаление, сохраняющееся в слизистой оболочке [24-27].

Эпидемиология

Положение 4. Данные о заболеваемости и распространенности ЭоЭ в мире отсутствуют. Статистика по данному заболеванию ведется только в США, Канаде и некоторых странах Европы (Испания, Швейцария и Дания), где последние годы (после 2008 г) наблюдается лавинообразный рост распространенности ЭоЭ.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Согласно данным, опубликованным в последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЭоЭ, заболеваемость в вышеперечисленных странах составляет от 1-20 (в среднем 7 случаев) на 100000 населения в год, распространенность 13-49 на 100000 населения [28-41].

Положение 5. При проведении эндоскопического обследования среди взрослых пациентов с жалобами на дисфагию и острыми эпизодами вклинения пищи в пищевод ЭоЭ выявляется у 23-50%. У больных с другими жалобами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта ЭоЭ обнаруживается в среднем в 7% случаев.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

В одном из ретроспективных исследований, проведенном среди жителей США, обратившихся к врачу для рутинной эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) по поводу тревожащих их жалоб, диагноз ЭоЭ был установлен у 6,5% пациентов (25/385; 95% CI, 4,3–9,4%). Сравнительно невысокая распространенность ЭоЭ в данном случае обусловлена тем, что гистологическим критерием диагноза ЭоЭ было принято считать обнаружение более 20 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения. Распространенность ЭоЭ увеличивалась до 7,3% при применении стандартного диагностического числа эозинофилов (более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения)[42].

Распространенность ЭоЭ значительно отличается у пациентов с различными симптомами: так, среди больных с рефрактерной изжогой ЭоЭ встречается нечасто (0,9–8%)[43–47], у больных с некардиальной загрудинной болью – в 6% случаев [48], у пациентов, жалующихся на затруднения при глотании и эпизоды вклинивания пищи вероятность обнаружить ЭоЭ при проведении ЭГДС возрастает до 23–46% [49–54].

Данные о распространенности и заболеваемости ЭоЭ в детской популяции в мире, в том числе и в России отсутствуют. Статистические данные имеются только в США, Канаде и других странах Европы. В основном, данные приходят из детских специализированных центров, в которых осуществляются эндоскопические исследования с взятием биопсийного материала. По данным Американской гастроэнтерологической ассоциации, распространенность ЭоЭ в США составляет 104 на 100000 детского населения. Ежегодная заболеваемость ЭоЭ среди детского населения штата Огайо (США) в период с 2000 по 2003 гг. составила 1 на 10000 населения, а распространенность ЭоЭ среди детей в этот же период составила 4 на 10000 детского населения [34]. В одном из исследований, при проведении ЭГДС у детей до 18 лет в связи с любыми показаниями, ЭоЭ диагностировался у 2,3% – 6,8%, в среднем 3,7% (95% CI 2,4–5,1)[40]. У детей, которым ЭГДС проводилась по поводу боли в животе ЭоЭ выявлялся в 6% [55].

Положение 6. Возраст больных ЭоЭ: ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте. Рост заболеваемости начинается в детском возрасте, с достижением пика распространённости к 30-50 годам.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Согласно данным литературы ЭоЭ обнаруживается не только у детей и лиц молодого возраста, но и у глубоких стариков (описаны случаи установления диагноза ЭоЭ у 100-летнего пациента с дисфагией)[56]. Однако, большинство случаев ЭоЭ приходится на

пациентов детского и подросткового возраста, а также на взрослых лиц до 50 лет (данные получены благодаря ретроспективному анализу)[29,32,33,34,57,58].

Положение 7. Пол больных ЭоЭ: мужчины страдают ЭоЭ в несколько раз чаще, чем женщины. Мужской пол является фактором риска ЭоЭ не только у взрослых, но и у детей.

Уровень доказательности: высокий; согласие участников: 100%

Соотношение мужчин и женщин среди больных ЭоЭ, составляющее 3:1 (по некоторым данным 2:1) наблюдается у детей и взрослых [40,56-61]. Связано это с генетическими особенностями заболевания: возникновение эозинофильного эзофагита среди прочих причин обусловлено мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Хр22.3 и Yp11, что и обуславливает большую подверженность мужчин данному заболеванию [62].

Эозинофильный эзофагит и другие заболевания

Ассоциация ЭоЭ с atopическими заболеваниями

Положение 8: Больные ЭоЭ значительно чаще страдают atopическими заболеваниями (atопический ринит, бронхиальная астма, экзема), чем лица в общей популяции. Однако, по сей день, нет четких доказательств патогенетической связи atopических заболеваний с ЭоЭ.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Систематический обзор 21 исследования с участием 53592 взрослых и детей с ЭоЭ и 54759 здоровых добровольцев показал, что больные ЭоЭ страдают аллергическим ринитом в среднем в 6 раз чаще (OR 5,58; 95% CI 3,27–9,53). Бронхиальная астма (OR 3,06; 95% CI 2,01–4,66) и экзема (OR 2,86; 95% CI 1,88–4,36) также оказались более распространены среди больных с ЭоЭ по сравнению со здоровыми добровольцами. Однако, в большинстве вышеназванных работ отсутствовали четкие критерии установления диагноза atopических заболеваний. С учетом низкого уровня доказательности полученных данных требуются дополнительные исследования [63].

Взаимосвязь ЭоЭ с пищевой аллергией

Положение 9: ЭоЭ не является проявлением пищевой аллергии. Пищевая аллергия и ЭоЭ – это патогенетически разнородные заболевания, в то же время больные ЭоЭ часто

страдают пищевой аллергией, протекающей по типу гиперчувствительности немедленного типа (IgE-опосредованный механизм).

Уровень доказательности: высокий; согласие участников: 100%

На ранних этапах изучения патогенеза ЭоЭ существовала точка зрения, что эозинофильное воспаление в пищевом тракте возникает как проявление пищевой аллергии, разрешающейся на фоне элементарных диет [64]. Данная гипотеза поддерживалась тем фактом, что до 50-60 % больных с ЭоЭ имеют в анамнезе atopические заболевания [65,66] и демонстрируют сенсибилизацию к различным пищевым или воздушным антигенам при проведении аллергологических тестов (сывороточный IgE, кожные скарификационные тесты)[67].

Известно также, что аллергические реакции на пищевые антигены у значительной доли больных ЭоЭ (15-43%) являются IgE-опосредованными и нередко протекают по типу анафилаксии [32,65]. С другой стороны, существует целая когорта больных ЭоЭ, не страдающих atopическими заболеваниями, у которых не удается выявить сенсибилизацию к каким либо пищевым или воздушным аллергенам.

Взаимосвязь ЭоЭ с целиакией

Положение 10: ЭоЭ и целиакия –это два независимых, патогенетически разнородных заболевания.

Уровень доказательности: высокий; согласие участников: 100%

В 2013 г были опубликованы результаты большого популяционного перекрестного исследования [70], убедительно показавшего отсутствие взаимосвязи между целиакией и ЭоЭ. Кардинальные различия данных заболеваний были доказаны как на молекулярно-генетическом уровне (мутации в различных генах), так и клинически (неэффективность аглютеновой диеты при ЭоЭ)[70,71].

Положение 11: ЭоЭ не имеет причинной или временной связи с развитием аутоиммунных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), атрезии пищевода, системных заболеваний соединительной ткани.

Уровень доказательности: высокий; согласие участников: 100%

Эозинофилия пищевода может наблюдаться не только при ЭоЭ (таблица 1), но и при некоторых других заболеваниях (эозинофильный гастроэнтерит, гиперэозинофильный

синдром, системные заболевания соединительной ткани, ВЗК и др) [72,73], однако вышеперечисленные заболевания не имеют какой бы то ни было причинно-следственной связи с ЭоЭ. При ЭоЭ воспаление ограничено строго в пределах пищевода. По сей день не существует данных, показывающих наличие у больных с ЭоЭ эозинофильного воспаления в других отделах желудочно-кишечного тракта [8].

Таблица 1. Заболевания, протекающие с эозинофилией пищевода [8]

Заболевание	Диагностические критерии
Эозинофильный гастроэнтерит	Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
Болезнь Крона	Экстраэзофагеальные поражения, подтвержденные данными колоноскопии, компьютерной томографии, морфологического исследования
Паразитарные и грибковые инфекции	Экстраэзофагеальные симптомы и данные микробиологических исследований (крови, стула, слюны и т.д)
Ахалазия	Клинические особенности (дисфагия, рвота), данные манометрии пищевода, рентгенологического исследования пищевода
Гиперэозинофильный синдром	Число эозинофилов в периферической крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофильно-обусловленные поражения внутренних органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, кожа, ЖКТ, дыхательная система)
Лекарственная гиперчувствительность	Сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, мультиорганные поражения, разрешение симптоматики после отмены лекарственного препарата
Целиакия	Данные морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки, данные серологического исследования (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, глиадину и др.)

Васкулиты; Пемфигоид; Системные заболевания соединительной ткани; Болезнь трансплантат против хозяина	Системные проявления
---	----------------------

Диагностика ЭоЭ

Клиническая картина ЭоЭ

Положение 12: Клинические проявления ЭоЭ у взрослых больных включают дисфагию при приеме твердой пищи, эпизоды вклинения пищи в пищевод (эпизоды острой обтурационной дисфагии), загрудинную боль, не связанную с глотанием. Для детей раннего и среднего возраста более характерны жалобы на изжогу, отрыжку, срыгивание съеденной пищей, рвоту, боль в животе, частый отказ от пищи, задержка физического развития.

Уровень доказательности: высокий; согласие участников: 100%

Одним из самых частых (у 70-80%) и специфичных симптомов ЭоЭ у взрослых является дисфагия, особенно при приеме твердой пищи (потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка («медленно-едящие и много пьющие» пациенты)), в связи с чем, более 35% пациентов вынуждены значительно удлинять время приема пищи [74].

Эпизоды острой обтурационной дисфагии (вклинение пищи в пищевод) возникают у 33-54% взрослых больных. Дисфагия и вклинение пищи в пищевод у молодых мужчин служат главными предикторами ЭоЭ. Менее специфичными симптомами ЭоЭ у взрослых являются изжога, регургитация и загрудинная боль, возникающая при физической нагрузке [75-78].

Симптомы заболевания у детей несколько отличаются. Дети и подростки с ЭоЭ чаще демонстрируют многообразие неспецифических жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта: частый отказ от еды, тошноту, рвоту, боль в животе. Наиболее распространёнными симптомами у детей с ЭоЭ являются ГЭРБ-подобные жалобы (изжога, регургитация, отрыжка). У детей старше 10 лет и подростков возможно появление жалоб на затруднение при глотании твердой пищи и застревание пищи в пищеводе [58,74].

Биопсия в диагностике ЭоЭ

Положение 13: Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6 участках (преимущественно макроскопически измененных) из проксимального и дистального отделов пищевода.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода. Биопсию необходимо производить не только из макроскопически измененных участков слизистой оболочки пищевода, но и из нормальных участков, так как в них зачастую обнаруживаются значительные гистологические изменения. Диагностическая чувствительность возрастает при увеличении числа биоптатов. Оптимальным числом биоптатов на сегодняшний день считается 6 (по 3 биоптата из дистального и проксимального отделов пищевода)[74,79-86].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место по разным данным у 5%-10% - 32% больных. В связи с чем, биопсия должна производиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки пищевода при визуальном осмотре [57,74,87].

Для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом при первом эндоскопическом обследовании должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки (при ЭоЭ в них не обнаруживаются патологических изменений) [8,74].

Гистологические критерии установления диагноза «эозинофильный эзофагит»

Положение 14: При гистологическом исследовании биоптатов из пищевода главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (x400) не менее 15.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Введение определенного гистологического порога, выраженного в числе эозинофилов, инфильтрирующих участков слизистой оболочки пищевода размером 0,3 мм², было обусловлено необходимостью разграничить ЭоЭ с другими заболеваниями, также протекающими с эзофагеальной эозинофилией. В первую очередь с ГЭРБ, при которой число эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения обычно не превышает 5 [88-95,97].

Чувствительность и специфичность данного диагностического порога (15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения) составляет 100% и 96% соответственно [96].

Необходимо помнить, что у пациентов с клиническими особенностями характерными для ЭоЭ, но получавших лечение антисекреторными препаратами или глюкокортикостероидами нередко наблюдается менее 15 эозинофилов в поле зрения [74].

Высокая вариабельность числа эозинофилов в слизистой пищевода может также объясняться техническими особенностями микроскопов (разные размеры участка ткани, осматриваемого при высоком увеличении), различной технологией окраски и фиксации биоптатов. В связи с этим рассматривается вопрос о необходимости введения такого диагностического показателя, как плотность эозинофильной инфильтрации, определяющаяся как число эозинофилов в 1 мм² [88]. Немаловажным фактором для успешной диагностики ЭоЭ является взаимодействие лечащего врача и эндоскописта с морфологом [8].

Положение 15: В рутинной клинической практике для диагностики ЭоЭ достаточно гистологического исследования биоптатов, окрашенных гематоксилин-эозином. Использование других высокотехнологичных методик нецелесообразно.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

Окраска биоптатов гематоксилин-эозином является вполне полноценной для осуществления подсчета числа эозинофилов и идентификации других гистологических маркеров ЭоЭ. Использование иммуногистохимического исследования, электронной и конфокальной микроскопии для диагностики ЭоЭ оправдано только в научных целях [97-104].

Положение 16: При гистологическом исследовании биоптатов из пищевода дополнительными критериями ЭоЭ являются: наличие эозинофильных микроабсцессов, гиперплазии базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, удлинение сосочков собственной пластинки слизистой оболочки, фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

Эозинофильные микроабсцессы, гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки не являются специфическими гистологическими особенностями ЭоЭ и встречаются при других заболеваниях, однако при ЭоЭ данные изменения наиболее ярко выражены.

Для стандартизации гистологической оценки биоптатов была разработана система балльной оценки (тяжесть и распространенность оценивается в диапазоне от 0-3 баллов) восьми наиболее характерных гистологических изменений, обнаруживаемых у больных с ЭоЭ (таблица 2). Данная шкала, получившая условное название «Оценочная шкала ЭоЭ-специфических гистологических показателей» (EoE-specific histologic scoring system (EoEHSS)) включает в себя оценку плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки [105].

Применение шкалы EoEHSS позволяет верифицировать диагноз у пациентов, получающих противовоспалительную терапию на момент проведения биопсии.

Таблица 2. Система балльной оценки биоптатов при ЭоЭ

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Эозинофильное воспаление ¹	0-интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют	0 -интраэпителиальные эозинофилы 0-14/ПЗР, х400.
	1 = ПЭЧ < 15/ПЗР, х400	1 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 в <33% ПЗР, х400
	2 = ПЭЧ 15-59/ПЗР, х400	2 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 в 33-66% ПЗР, х400
	3 = ПЭЧ > 60/ПЗР, х400	3 = ПЭЧ ≥ 15/ПЗР, х400 >66% ПЗР, х400

¹ В норме в биоптатах пищевода интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют, поэтому наличие любого количества интраэпителиальных эозинофилов рассматривается как патологическое изменение. Балльная шкала эозинофильного воспаления основана на количестве эозинофилов в одном поле зрения при большом увеличении (ПЗР, х400)- пиковое

эозинофильное число, (ПЭЧ) при оценке участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Базальный слой эпителия ²	0 — гиперплазия базального слоя отсутствует	0 - гиперплазия базального слоя отсутствует
	1 = базальная зона занимает >15%, но <30% общей толщины эпителия	1 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = базальная зона занимает 33-66% общей толщины эпителия	2 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = базальная зона занимает >66% общей толщины эпителия	3 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в >66% эпителия

² Базальный слой плоского эпителия пищевода состоит из тесно расположенных мелких клеток, в норме его толщина составляет <15% общей толщины эпителия. Верхняя граница базального слоя определяется как уровень, на котором ядра базальных клеток отделены друг от друга расстоянием равным или превышающим диаметр ядра базальной клетки.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Эозинофильные абсцессы (ЭА) ³	0 = скопления эозинофилов не определяются	0 = скопления эозинофилов не определяются
	1 = скопления 4-9 эозинофилов	1 = ЭА (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = скопления 10-20 эозинофилов	2 = ЭА (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = скопления >20 эозинофилов	3 = ЭА (любая степень>0) в >66% эпителия

³Эозинофильные абсцессы - интраэпителиальные скопления или агрегаты эозинофилов, в которых клетки образуют солидные структуры, эпителиальная архитектура нарушена таким образом, что соседние эозинофилы не разделены эпителиальной тканью.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Эозинофильное поверхностное наложение («пластообразование») (ПЛ) ⁴ Бальная шкала для поверхностного наложения (ПН) основывалась на количестве эозинофилов, формирующих слой	0 = ПН отсутствует (менее 3 линейно расположенных эозинофилов)	0 = ПН отсутствует
	1 = ПН 3-4 эозинофилов	1 = ПН (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = ПН 5-10 эозинофилов	2 = ПН (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = ПН >10 эозинофилов	3 = ПН (любая степень>0) в >66% эпителия

⁴Эозинофильное поверхностное наложение («пластообразование») - линейное распределение (расположение) как минимум трех эозинофилов в верхней трети многослойного эпителия слизистой оболочки пищевода параллельно поверхности.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Расширенные межклеточные пространства (РМП) ⁵	0 = РМП не определяется при любом увеличении	0 = РМП не определяется при любом увеличении
	1 = межклеточные мостики в РМП различимы только при увеличении x400	1 = РМП (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении x200	2 = РМП (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = межклеточные мостики в РМП различимы при	3 = РМП (любая степень>0) в >66% эпителия

	увеличении x100 и менее	
--	-------------------------	--

⁵Расширенные межклеточные пространства - округлые перицеллюлярные пространства в плоском эпителии пищевода, в которых определяются межклеточные мостики. Балльная шкала РМП основана на степени увеличения микроскопа, необходимой для обнаружения межклеточных мостиков.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ) ⁶	0 = ППЭ не определяется	0 = ППЭ не определяется
	1 = ППЭ без эозинофильного компонента	1 = ППЭ (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = ППЭ с любым количеством эозинофилов	2 = ППЭ (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = слущивание поврежденного поверхностного эпителия в сочетании с большим количеством эозинофилов	3 = ППЭ (любая степень>0) в >66% эпителия

⁶Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ): изменения тинкториальных свойств поверхностного эпителия, проявляющиеся усилением (более темный оттенок красного) окрашивания клеток поверхностного слоя эпителия при наличии или отсутствии эозинофильной инфильтрации. Балльная шкала ППЭ основана на выраженности эозинофильной инфильтрации в поврежденном поверхностном эпителии.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Дискератоз ⁷	0 = Дискератоз не определяется	0 = Дискератоз не определяется
	1 = 1 клетка с дискератозом/ПЗР, x400	1 = Дискератоз (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = 2-5 клеток с дискератозом/ПЗР, x400	2 = Дискератоз (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = >5 клеток с дискератозом/ПЗР, x400	3 = Дискератоз (любой степени>0) в 66%

		эпителия эпителия
--	--	-------------------

⁷Дискератоз-появление отдельных эпителиальных клеток с ярко-эозинофильной цитоплазмой и мелким округлым гиперхромным ядром. Балльная шкала основана на количестве клеток с явлениями дискератоза.

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (ФСП) ⁸	0 = ФСП не определяется	0 = ФСП не определяется
	1 = волокна сцеплены друг с другом, пространство между ними не определяется	1 = ФСП (любой степени>0) в <33% собственной пластинке слизистой
	2 = диаметр волокон равен диаметру ядер клеток базального слоя	2 = ФСП (любой степени>0) в 33-66% собственной пластинке слизистой
	3 = диаметр волокон превышает диаметр ядер клеток базального слоя	3 = ФСП (любой степени>0) в 66% собственной пластинке слизистой

⁸Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (ФСП): утолщение соединительнотканых волокон собственной пластинки слизистой. Волокна собственной пластинки, расположенные по одиночке и имеющие диаметр менее размера ядер клеток базального слоя, рассматривались как нормальные; сцепленные друг с другом волокна обычного диаметра, а также волокна, имеющие диаметр равный или превышающий размер ядер клеток базального слоя, рассматривались как патологичные. Балльная шкала ФСП основана на степени утолщения волокон.

Альтернативные (неинвазивные) методы верификации диагноза и контроля за активностью воспалительного процесса

Положение 17. Альтернативные неинвазивные методы диагностики (серологические тесты) обладают низкой специфичностью и чувствительностью в диагностике ЭоЭ. Минимально инвазивные методики (браш-биопсия) в предварительных исследованиях показали более высокую диагностическую ценность.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Поскольку контроль за эффективностью терапии включает постоянные эндоскопические вмешательства с проведением множественных биопсий, перед учеными и клиницистами остро стоит вопрос поиска новых неинвазивных и малоинвазивных методов диагностики ЭоЭ и контроля за его активностью.

Надежды ученых долгое время возлагались на изучение показателей периферической крови. Так, эозинофилия в периферической крови наблюдается у 30-80% больных ЭоЭ. Более того, несколько исследований показали, что абсолютное число эозинофилов в периферической крови статистически значимо коррелирует со степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и заметно уменьшается в ответ на достижение гистологической ремиссии на фоне лечения ИПП или топическими стероидами [106-112]. Но, эозинофилия периферической крови не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови.

Методики связанные с оценкой сывороточной концентрации других потенциальных биомаркеров ЭоЭ (сывороточный IgE, провоспалительные цитокины (ИЛ-5 и ИЛ-13), главный основной белок, катионный белок эозинофилов, эозинофильный нейротоксин, эотаксин-3 и др.) также оказались непригодны для диагностики ЭоЭ и контроля за активностью воспалительного процесса. Несмотря на то, что данные биологически активные вещества принимают непосредственное участие в патогенезе ЭоЭ, их уровень никак не коррелирует с активностью воспалительного процесса [110-115].

Обнадеживающие результаты были получены при использовании минимально-инвазивных эндоскопических методик, таких как String Test (заглатываемая пациентом нить, длиной до 90 см, адсорбирующая протеолитические ферменты эозинофильных гранул с поверхности слизистой оболочки пищевода) и Cytosponge (желатиновая капсула с нитью, при разрушении которой в желудке высвобождается спонж, который в процессе вытягивания из желудка за нить позволяет получить микро образцы ткани из пищевода). При анализе результатов, полученных с помощью малоинвазивных эндоскопических методов удалось обнаружить корреляцию между повышенной концентрацией протеолитических ферментов эозинофилов (нг/мл), адсорбированных на нить или в образцах ткани со степенью выраженности эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода [116-117].

Еще одной инновационной методикой, с помощью которой возможно косвенно оценить активность воспалительного процесса и выраженность структурных изменений стенки пищевода, является метод EndoFLIP (functional lumen impedance planimetry). Метод основан на данных импедансометрии высокого разрешения, получаемых в период растяжения стенки пищевода внутрипищеводным баллоном. Использование EndoFLIP позволяет воссоздать наглядное изображение функциональной анатомии пищевода в ответ на контролируемое растяжение его стенки.

Как показали последние данные [125] снижение растяжимости стенки пищевода, обнаруженное при проведении планиметрии у больных ЭоЭ, коррелирует с выраженностью фиброзных изменений, выявляемых на ЭГДС и частотой эпизодов вклинения пищи в пищевод. В то же время, связи между степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и растяжимостью его стенок обнаружено не было. Таким образом, данный метод позволяет диагностировать тяжесть структурных изменений стенки пищевода при ЭоЭ, но несостоятелен в оценке воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [125,126,127].

Положение 18. Степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ не коррелирует с выраженностью симптомов заболевания. Для оценки эффективности лечения и контроля за активностью воспалительного процесса необходимо гистологическое исследование биоптатов.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

За последние годы в клиническую практику было введено несколько опросников, нацеленных на выявление связи между выраженностью клинических симптомов и степенью активности ЭоЭ. Однако, большинство опросников оказались несостоятельны в оценке активности воспалительного процесса в пищеводе. Так, по данным проспективного мультицентрового исследования, диагностическая ценность опросника, подсчитывающего индекс активности ЭоЭ (Eosinophilic Esophagitis Activity Index (EEsAI)) на основании информации, полученной от пациента (о консистенции продуктов, вызывающих затруднения при глотании и вынужденных приемах (изменение положения тела, запивание пищи водой и тп.), совершаемых для осуществления глотка) оказалась невысока [118,119]. В связи с этим, для оценки активности воспалительного процесса и эффективности лечения, по сей день необходимо руководствоваться прежде всего данными ЭГДС с биопсией, а не выраженностью жалоб.

Для оценки качества жизни пациентов с ЭоЭ разработано и валидизировано несколько опросников: опросник выраженности дисфагии (Dysphagia Symptom Questionnaire) у взрослых и шкала симптомов ЭоЭ у детей (Pediatric EoE symptom score (PEESS))[120-122], опросник по оценке качества жизни у взрослых с ЭоЭ (EoE-QoL-A) и у детей (PedsQL)[123,124].

Положение 19. Диагноз ЭоЭ не может быть установлен без морфологической верификации только на основании данных эндоскопического исследования.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

Эндоскопические признаки ЭоЭ включают: отек и обеднение сосудистого рисунка, продольные борозды, множественные концентрические кольца (трахеевидный пищевод), белый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы), ранимость (надрывы) слизистой оболочки (слизистая типа "папиросной бумаги»), стриктуры и сужение пищевода (рисунок 1).



Рисунок 1. Эндоскопические особенности ЭоЭ

- а. острое воспаление, отек, белый экссудат, белесые точки/узловатость (эозинофильные микроабсцессы)
- б. множественные концентрические кольца (трахеевидный пищевод)
- в. стриктура

Первый мета-анализ, включавший 4678 пациентов с ЭоЭ и 2742 человека из группы контроля показал невысокую чувствительность и диагностическую ценность ЭГДС в выявлении эзофагеального воспаления. Авторы мета-анализа подчеркнули также чрезмерную гетерогенность эндоскопических признаков, описываемых в данных исследованиях у больных с ЭоЭ [87].

С целью повышения информативности ЭГДС в диагностике ЭоЭ, стандартизации методики при оценке степени и характера поражения пищевода была разработана эндоскопическая оценочная система EREFS (сокращение от Exudates – экссудат, Rings - кольца, Edema-отек, Furrows-борозды, Strictures-стриктуры), описывающая 5 главных эндоскопических признаков ЭоЭ [128].

Диагностическая ценность системы EREFS была оценена в проспективном мультицентровом исследовании, показавшем высокую степень межисследовательской

согласованности получаемых данных [129]. Кроме того, использование EREFS позволило успешно устанавливать диагноз ЭоЭ не только опытными, но и обучающимися эндоскопистами [130].

Существуют и другие данные: в 2 одноцентровых исследованиях использование оценочной системы EREFS показало противоречивые результаты в отношении установления диагноза и контроля за эффективностью терапии. Таким образом, перед внедрением оценочной системы EREFS в рутинную клиническую практику необходимы дальнейшие крупные мультицентровые исследования по оценке ее диагностической ценности. Очевидно, что на сегодняшний день установление диагноза ЭоЭ и контроль за активностью воспалительного процесса не может базироваться только на основании данных ЭГДС [129,131].

Прогноз заболевания

Положение 20. В случае отсутствия лечения ЭоЭ протекает как хроническое заболевание на фоне персистирующего воспалительного процесса в стенке пищевода, постепенно приводящего к формированию стриктур и нарушению функциональной активности пищевода. Адекватная противовоспалительная терапия может остановить прогрессирование процесса.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Первое одиннадцатилетнее летнее проспективное наблюдение за 30 взрослыми больными ЭоЭ показало, что отсутствие противовоспалительной терапии и элиминационных диет в схеме лечения неизбежно приводит к развитию дисфагии и развитию субэпителиального фиброза на фоне персистирующего хронического воспаления слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода [132]. Восемилетнее наблюдение группы детей из 89 человек также подтвердило хронический рецидивирующий характер течения ЭоЭ [133].

Ретроспективные исследования, анализировавшие случаи заболевания у взрослых с уже развившимися стриктурами пищевода вследствие несвоевременно-установленного диагноза и позднего начала лечения, показали, что отсутствие противовоспалительной терапии является главным фактором риска развития фиброза и дисфагии у больных ЭоЭ. При анализе течения заболевания среди 200 взрослых швейцарцев было показано, что установление диагноза в течение 2 –х лет после манифестации заболевания привело к фибротической трансформации пищевода (по данным ЭГДС) у 46,5% больных. В свою очередь, двадцатилетний летний анамнез ЭоЭ приводил к фиброзу и стриктурам у 87,5% больных без адекватного лечения, $p = 0,020$ [134]. Стриктуры пищевода развивались у 17,2% больных при 2-х летнем анамнезе заболевания и у 70,8% при более, чем 20-ти летнем

анамнезе (без соответствующего лечения), $p < 0,001$ [134].

Выявлена связь между длительностью заболевания и степенью сужения диаметра пищевода: у больных с анамнезом заболевания около 15 лет диаметр пищевода не превышает в среднем 1 см, при анамнезе ЭоЭ менее 5 лет просвет пищевода составляет 1,7 см и более [135].

Вышеперечисленные данные дают основания считать ЭоЭ заболеванием, при котором воспалительные изменения стенки пищевода в отсутствие лечения неизбежно приводят развитию фиброза и стриктур.

На сегодняшний день получены предварительные результаты ряда исследований, показывающих возможность предотвращения фибротических изменений стенки пищевода у детей в случае своевременного установления диагноза и назначения адекватной противовоспалительной терапии [136-139].

Положение 21. ЭоЭ значительно снижает качество жизни пациентов, влияя на их социальную активность, психологический статус.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

В связи с затруднениями при приеме пищи, необходимо придерживаться строгих диетических ограничений, дети с эозинофильным эзофагитом демонстрируют выраженное снижение качества жизни: они страдают повышенной тревожностью, депрессией, бессонницей, указывают на трудности адаптации в школьных коллективах [140,141].

У взрослых пациентов заболевание, как правило, не оказывает влияния на физическую активность и работоспособность, а снижение качества жизни обусловлено в первую очередь психологическим дискомфортом. Повышенная тревожность взрослых больных ЭоЭ связана со страхом, связанным с возможными осложнениями и неблагоприятным исходом заболевания, его неизлечимостью, необходимостью пожизненного приема медикаментов и строгих диетических ограничений, затруднениями в процессе проглатывания пищи, нарушающими социальные контакты (невозможность приема пищи в присутствии незнакомых людей) [142].

Положение 22. ЭоЭ не является предраковым заболеванием

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

На сегодняшний день не зафиксировано ни одного случая развития рака пищевода у больных ЭоЭ.

В проспективном наблюдении за 13 взрослыми больными ЭоЭ длительностью от 5-24 лет (в среднем 13,5 лет) ни у одного из них не развилась дисплазия или карцинома пищевода [151]. Тем не менее, опубликовано несколько работ, показывающих возможную связь эозинофилии пищевода с повышенным риском развития рака пищевода: эозинофилия пищевода описана у больных с пищеводом Баррета, эозинофильное воспаление может сопутствовать новообразованиям пищевода [143-150]. В исследовании по изучению экспрессии маркеров пролиферации в слизистой оболочке пищевода у детей больных ЭоЭ, удалось показать гиперэкспрессию генов p53 и Ki-67. Однако, описанные изменения не были ассоциированы с развитием дисплазии и быстро нивелировалась на фоне медикаментозной терапии [152].

Лечение эозинофильного эзофагита

Положение 23. ИПП эффективны у значительной доли больных ЭоЭ в индукции клинической и гистологической ремиссии.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

В период с 2006-2010 гг. была опубликована целая серия ретроспективных наблюдений, подтверждающих развитие клинико-гистологической ремиссии у больных ЭоЭ на фоне приема ИПП [153,154]. В 2011 году данные первого проспективного исследования также убедительно показали достижение гистологической ремиссии у 50% больных ЭоЭ после восьминедельного курса терапии ИПП. При более детальном рассмотрении результатов исследования оказалось, что наибольший эффект при лечении ИПП наблюдался среди больных с патологической экспозицией соляной кислоты в пищеводе (по данным суточной рН-метрии) - до 80% таких пациентов ответили на терапию ИПП разрешением эозинофилии и купированием клинической симптоматики. У больных с отсутствием патологических гастроэзофагеальных рефлюксов улучшение на фоне терапии ИПП наблюдалось в 33% случаев [10].

Проводимые в последующем рандомизированные контролируемые проспективные исследования показали возможность достижения ремиссии на фоне приема ИПП у 33% - 36% больных ЭоЭ (если за критерий гистологической ремиссии принималось < 5 эозинофилов в поле зрения) и у 50-57% (< 15 эозинофилов в поле зрения)[12,13,155,156].

Первая обзорная статья (от 2013 г), посвященная ответу на терапию ИПП при ЭоЭ показала, что антисекреторная терапия является наиболее эффективной у пациентов с патологически высоким уровнем экспозиции кислоты в пищеводе, подтвержденным данными суточной рН-метрии. Достижение ремиссии на фоне терапии ИПП наблюдалось у таких больных в 70% случаев по сравнению с 29% пациентов с нормальными показателями рН-метрии ($p < 0,001$)[157].

Проспективное исследование, проведенное в детской популяции, показало возможность достижения гистологической ремиссии при лечении ИПП у 47% пациентов [158]. Недавно проведенный систематический обзор с мета-анализом, включивший 33 исследования (619 пациентов с ЭоЭ), также продемонстрировал эффективность ИПП в достижении гистологической ремиссии (менее 15 эозинофилов) у 50,5% (95% CI 42,2–58,7%) больных и клиническое улучшение у 60,8% (95%CI 48,38–72,2%) больных [159]. В этой же работе было показано, что эффективность ИПП не зависит от возраста, дизайна исследования, применяемого препарата. Наибольший эффект наблюдался при приеме ИПП 2 раза в сутки и у пациентов с сопутствующей ГЭРБ [159].

На сегодняшний день в терапии больных ЭоЭ рекомендовано применение 20-40 мг омепразола дважды в день или эквивалентных доз других ИПП.

Положение 24. У большинства пациентов, ответивших на терапию ИПП возникновением гистологической и клинической ремиссии, ИПП могут эффективно использоваться для поддерживающей терапии ЭоЭ.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

При прекращении медикаментозной терапии ЭоЭ рецидив (возникновение клинической симптоматики и активизация эозинофильного воспаления) возникает в среднем через 3-6 месяцев. На сегодняшний день накоплено недостаточно данных о длительности терапии и дозах ИПП, необходимых для поддержания ремиссии.

Рекомендовано постепенное снижение дозы ИПП до достижения минимально эффективной дозировки для каждого конкретного пациента [160]. Данная рекомендация основана на упомянутом выше проспективном наблюдении за детьми с ЭоЭ, в котором клиничко-гистологическая ремиссия сохранялась у 78% детей на фоне низкой дозы ИПП в течение всего рассматриваемого периода (1 год) [158].

Кроме того, в крупном мультицентровом исследовании (75 взрослых) у 73% больных удавалось поддерживать ремиссию, используя минимальные дозы ИПП. Среди пациентов с рецидивом на фоне малых доз ИПП, повышение дозы ИПП приводило к купированию симптоматики и нормализации гистологической картины [161].

Требуются дополнительные, более длительные исследования о дозах и длительности терапии ИПП для поддержания ремиссии ЭоЭ.

Положение 25. Применение системных кортикостероидов для лечения ЭоЭ у взрослых не рекомендовано.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 93%

В рандомизированном клиническом исследовании, сравнивавшем эффективность и безопасность преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела дважды в день по сравнению с топическим применением флутиказона пропионата (впрыск-глоток: 2 впрыска 4 раза в день; 110 мкг на впрыск для детей от 1-10 лет и 220 мкг для детей старше 10 лет) в течение 12 недель было показано, что оба препарата были одинаково эффективны в достижении клинической и гистологической ремиссии. Однако системные побочные эффекты, такие как повышение аппетита, увеличение массы тела, кушингоид развивались у 40 % больных, принимавших преднизолон. В то время как лечение топическими стероидами сопровождалось лишь кандидозом пищевода у 15% больных [162].

Положение 26. Топические кортикостероиды эффективны в индукции ремиссии у больных ЭоЭ, независимо от возраста.

Уровень доказательности: высокий; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Данные, полученные в 11 рандомизированных исследованиях [108,155,156,162-173], а также выводы нескольких систематических обзоров и мета-анализов, доказывают эффективность топических стероидов в индукции гистологической ремиссии у больных ЭоЭ, независимо от их возраста.

Значительная вариабельность дизайна вышеуказанных исследований (критерии включения, используемые препараты: флутиказон/будесонид, режим дозирования, длительность терапии от 2 до 12 недель, лекарственная форма препаратов: аэрозоль или густая суспензия, критерии гистологической ремиссии: от 1-20 эозинофилов в поле зрения микроскопа) затрудняют сравнительный анализ данных. Тем не менее, на сегодняшний день существуют рекомендации, указывающие на предпочтительные к использованию препараты и их дозировку (таблица 3).

При использовании аэрозоля флутиказона пациент должен быть проинструктирован о необходимости делать впрыск и глоток, задерживая дыхание.

Перед применением будесонида необходимо приготовить густую суспензию, путем смешивания 1-2 мг будесонида с 5 мг сукралозы. Доза будесонида у детей должна корректироваться с учетом веса и возраста.

В течение 30-60 минут после применения топических стероидов важно воздержаться от приема пищи и жидкостей во избежание удаления лекарственного препарата со слизистой оболочки пищевода.

Таблица 3. Дозы топических кортикостероидов для индукции и поддержания ремиссии у больных ЭоЭ

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

Особую важность в повышении эффективности лечения играет лекарственная форма препарата, обеспечивающая наиболее продолжительный контакт слизистой оболочки пищевода с действующим веществом [167]. В исследовании Dellon ES et al. [167] при лечении будесонидом в дозе 1 мг в течение 8 недель удалось достигнуть гистологической ремиссии у 64% больных, использовавших лекарственный препарат в виде густого сиропа и лишь у 27% больных, применявших небулайзер. Объясняется это более длительной аппликацией сиропа (по сравнению с аэрозолем) будесонида на слизистой оболочке дистального отдела пищевода (что было доказано с помощью сцинтиграфии).

К сожалению, достаточно высокая эффективность топических стероидов в купировании эозинофильного воспаления, слабо коррелирует с улучшением клинической симптоматики у больных. Несколько рандомизированных исследований и мета-анализов показали, что в отношении купирования симптомов ЭоЭ топические кортикостероиды не превышают эффективность плацебо [163,164,165,168,169,172,173] и уступают ИПП [155].

Положение 27. Поддерживающая терапия топическими стероидами эффективна у части больных ЭоЭ, достигших индукции ремиссии на фоне данных препаратов.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Единственное существующее на сегодняшний день рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование по оценке эффективности длительной поддерживающей терапии ЭоЭ топическими стероидами среди 28 взрослых больных, получавших в течение 50 недель будесонид 0,5 мг или плацебо, показало неоднозначные результаты [174]. Лишь у 36% больных, принимавших будесонид, к концу исследования удалось поддержать гистологическую ремиссию с числом эозинофилов менее 5 в поле зрения, тогда как в группе плацебо рецидив заболевания наблюдался у всех пациентов.

Аналогичное исследование среди детей [168], достигших гистологической ремиссии (менее 1 эозинофила в поле зрения микроскопа высокого разрешения) на фоне применения высоких доз флутиказона (1760 мкг/сут) показало, что продолжение приема половинной дозы препарата позволяет поддерживать ремиссию у 73% больных детей.

Положение 28. Топические стероиды отличаются достаточно высоким профилем безопасности. Доказанным побочным эффектом их применения является развитие кандидоза пищевода у 10% больных.

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

В проведенных плацебо-контролируемых исследованиях не удалось выявить статистически значимых различий в частоте развития кандидоза пищевода у больных с ЭоЭ, принимающих топические стероиды и плацебо. Так, кандидоз пищевода развивался у 5-26% больных на фоне кратковременной терапии полными дозами кортикостероидов/плацебо [108,155,162,163,165,167,169] и у 0-5% при длительной поддерживающей терапии [166,174]. Как правило, кандидоз пищевода протекал бессимптомно и являлся случайной находкой при плановых эндоскопических исследованиях.

Терапия кандидоза пищевода проводится нистатином или флуконазолом per os. Различий в частоте развития кандидоза в зависимости от применяемой лекарственной формы (небулайзер или густая суспензия выявлено не было)[167].

Согласно данным мета - анализа рандомизированных контролируемых исследований, оценивающего применение топических кортикостероидов у больных ЭоЭ, число лиц, которых необходимо пролечить, чтобы у одного из них развился кандидоз (NNT), составило 9 [173]. Ни в одном из включенных в мета-анализ исследований серьезных побочных эффектов зафиксировано не было.

Тем не менее, существуют некоторые опасения, касающиеся возможного влияния заглатываемых топических стероидов на секрецию эндогенного кортизола, особенно у детей.

Целый ряд работ показал угнетающее действие экзогенных топических стероидов на функцию коры надпочечников и уровень сывороточного кортизола. В одном из наблюдательных исследований прием флутиказона пропионата в дозе 220–880 мкг/сутки или будесонида в дозе 0,5–1 мг в сутки в течение 8–43 недель не оказывал влияния на уровень сывороточного кортизола [175]. По другим данным, при применении флутиказона пропионата в дозе более 440 мкг/сутки 6 и более месяцев у 10% детей наблюдалось снижение функциональной активности коры надпочечников и секреции кортизола [176].

Еще одно исследование, проведенное среди детей, принимавших будесонид, показало субоптимальные уровни сывороточного кортизола у 43% больных, вне зависимости от длительности лечения [177].

Учитывая имеющиеся на сегодняшний день данные, пациентам детского возраста, принимающим высокие дозы топических стероидов, рекомендовано проведение мониторинга уровня сывороточного кортизола для предотвращения развития надпочечниковой недостаточности.

Положение 29. Элементная диета (аминокислотная смесь) приводит к гистологической ремиссии у 90% больных ЭоЭ детского и взрослого возраста. Элементная диета применяется для лечения больных ЭоЭ только в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: слабый; согласие участников: 100%

Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Первые доказательства высокой эффективности элементной диеты были получены на 10 больных детях с выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, не разрешающейся на фоне медикаментозной терапии [64]. В данном исследовании применение элементной диеты в течение 6 недель привело к достижению гистологической ремиссии у 8 из 10 детей, у 2 больных наблюдалось выраженное улучшение клинической картины и снижение степени эозинофильного воспаления. Последующие работы, оценивающие целесообразность применения элементной диеты у больных ЭоЭ показали высокую ее эффективность независимо от возраста пациентов [57,178-181].

Мета- анализ нескольких наблюдательных исследований, оценивающий эффективность различных диетических режимов при ЭоЭ установил, что применение элементной диеты приводит к достижению гистологической ремиссии у 90,8% (95% CI 84,7–95,5%) больных ЭоЭ [182].

Столь высокая эффективность элементной диеты, к сожалению, омрачается целым рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов. Так, плохпереносимый вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем треть взрослых отказываются от диеты в течение 4 недель [57,181].

Необходимость полностью отказаться от приема общепринятой пищи вызывает значительный моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию, выраженное снижение качества жизни (особенно у детей). Крайне высокая стоимость элементной диеты также

является значимым фактором, приводящим в конечном итоге, к отказу от ее длительного применения, несмотря на хороший клинико-гистологический результат [183,184].

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

Положение 30. Элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования способствует индукции гистологической ремиссии менее, чем у трети взрослых больных ЭоЭ. Элиминационная диета у детей несколько более эффективна.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Элиминационная диета составляется индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы). Из рациона больного при элиминационной диете исключаются продукты-аллергены, в среднем около 5 продуктов (орехи, молочные продукты, яйца, морепродукты и др.).

Первые исследования, направленные на оценку эффективности элиминационной диеты в детской популяции показали достаточно хорошие результаты: достижение клинико-гистологической ремиссии у 49-53% детей с ЭоЭ [185,186]. Однако последующие работы выявили гораздо менее обнадеживающие показатели эффективности элиминационной диеты [187-189]. А упомянутый выше мета-анализ [182] продемонстрировал возможность достижения ремиссии лишь у 45,5% (95% CI 35,4–55,7%) больных с ЭоЭ, причем эффективность данного терапевтического подхода у взрослых больных была гораздо ниже, чем у детей.

Положение 31. Кожные аллергологические тесты обладают низкой диагностической ценностью в выявлении продуктов-триггеров ЭоЭ.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Кожный скарификационный аллергологический тест направлен на выявление аллергических реакций немедленного типа, опосредованных IgE. Кожный аппликационный тест призван предсказать вероятность развития клеточно-опосредованных реакций гиперчувствительности замедленного типа.

Как показали данные многочисленных исследований, прогностическая ценность

положительного результата кожного скарификационного теста в выявлении продуктов - триггеров пищевой аллергии у детей достаточно высока и составляет 26,3% - 86,3% в зависимости от пищи (в среднем- 47%). Прогностическая ценность отрицательного результата скарификационного теста у детей для большинства продуктов составляет более 90% (за исключением яиц, пшеницы и сои: 79–90%, молока: 30%).

Прогностическая ценность положительного результата кожного аппликационного теста варьирует от 12% до 86,2% (в среднем 44%). Прогностическая ценность отрицательного результата составляет более 90% (за исключением молока: 31%)[186].

Высокая прогностическая ценность отрицательного результата кожных аллергологических тестов означает, что отсутствие кожной реакции на аллерген в ходе скарификационного или аппликационного теста с вероятностью до 90 % исключает возникновение IgE –опосредованной или клеточно-опосредованной аллергической реакции на данный продукт питания.

Использование сразу двух подвидов кожного аллергологического тестирования (скарификационного и аппликационного тестов) повышает их диагностическую ценность (до 65–95%), исключение составляют молоко и свинина (50%) [180].

К сожалению, при исследовании диагностической ценности данных тестов у больных с ЭоЭ оказалось, что они обладают очень невысокой прогностической ценностью в отношении продуктов питания, вызывающих активацию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода у конкретных больных. Объясняется это прежде всего тем, что патогенез ЭоЭ не связан с реакциями гиперчувствительности немедленного типа и гиперпродукцией IgE, в связи с чем исследование уровня сывороточного IgE или проведение скарификационных тестов при ЭоЭ практически не обосновано [190].

Более того, все больше данных свидетельствует о том, что ЭоЭ является IgG4-ассоциированным заболеванием, что еще больше ставит под сомнение целесообразность диет, основанных на кожных тестах [191-194].

Положение 32. Эмпирическая диета, основанная на исключении 6 продуктов питания из рациона больных ЭоЭ приводит к индукции ремиссии у трети пациентов, независимо от их возраста.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

Эмпирическая диета с исключением 6 продуктов была разработана в 2006 году в связи с неудовлетворительной эффективностью элиминационной диеты и крайне низкой приверженностью больных к элементной диете.

Изначально в основу данного диетического режима были положены сведения о продуктах питания, наиболее часто вызывавших аллергические реакции в детской популяции г. Чикаго (США): белок коровьего молока, пшеница, яйца, соя, арахис и лесной орех, рыба, морепродукты. Первое опубликованное исследование, оценивающее эффективность эмпирической диеты у больных ЭоЭ показало превосходные результаты: гистологическая ремиссия на фоне пищевых ограничений (без применения медикаментозной терапии) была достигнута у 74% детей! [179]. В дальнейшем сходные результаты были получены и в множестве других работ [68,69,180, 188]. Более того, мета-анализ, рассматривающий эффективность диетических режимов при ЭоЭ показал, что гистологическая ремиссия на фоне эмпирической диеты с исключением 6 продуктов наступает в среднем у 72% пациентов (95% CI 66– 78%), независимо от их возраста [182].

Положение 33. Эмпирическая диета, основанная на исключении 4 продуктов питания из рациона больных ЭоЭ эффективна у 50%, диета с исключением 2 продуктов (молоко и глютен) – у 40% пациентов.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

При детальном рассмотрении эмпирическая диета с исключением 6 продуктов оказалась не лишена серьезных недостатков: значительные диетические ограничения и необходимость частых повторных эндоскопических вмешательств при введении в рацион хотя бы одного из запрещенных продуктов [182]. Постепенно, в попытках уйти от столь строгого режима питания и расширить рацион (путем введения 1 из продуктов и эндоскопического контроля за возникшими на фоне его введения изменениями в слизистой оболочке), было выявлено, что у большинства пациентов с ЭоЭ (65%–85%) триггерами рецидива являлись 1-2 продукта [68,69,195,196]. Наиболее часто эозинофильное воспаление индуцировалось у больных ЭоЭ после возобновления употребления в пищу коровьего молока, пшеницы, яиц, сои/бобовых. Тогда как роль орехов, рыбы и морепродуктов оказалась не столь значительной. Основываясь на полученных данных была разработана новая эмпирическая диета с исключением 4 продуктов: коровьего молока, пшеницы, яиц, сои и бобовых [196].

В дальнейшем, проспективное мультцентровое исследование [196] по оценке эффективности диеты с исключением 4 продуктов среди взрослых показало достижение ремиссии у 54% больных ЭоЭ. Исследование в детской популяции показало еще более

обнадеживающие результаты: ремиссия наблюдалась у 71% больных [197]. Важно, что в обеих работах коровье молоко оказалось наиболее частым триггером (особенно у детей) активации эозинофильного воспаления в пищеводе. Интересно, что взрослые чаще всего реагировали на коровье молоко или пшеницу или на оба продукта одновременно [198], тогда как у 74% детей триггером оказался лишь 1 продукт (чаще всего-коровье молоко)[197]. Исключение коровьего молока из рациона приводило к гистологической ремиссии у 61-65% больных детей [199,200].

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

Ступенчатый подход к диетическим ограничениям у больных ЭоЭ уже оценен в клиническом исследовании и опубликован в 2016 г с обнадеживающими результатами: исключение коровьего молока и глютен-содержащих злаков привел к ремиссии у 40% больных. У пациентов, не достигших ремиссии на фоне такого режима, в последующем исключались из рациона 4 продукта (ремиссия у 52%). Далее, в случае неудачи, вводилась диета с ограничением 6 продуктов (ремиссия у 65%)[201].

Положение 34. Длительное соблюдение диеты (с исключением продуктов-триггеров) позволяет без медикаментозной терапии поддерживать гистологическую и клиническую ремиссию.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Известно лишь 2 исследования, оценивающих эффективность длительных диетических ограничений в поддержании ремиссии ЭоЭ. Данные, полученные в трехлетнем наблюдении за больными ЭоЭ, полностью исключившими из рациона продукты –триггеры, убедительно показали сохранение гистологической ремиссии на протяжении всего периода наблюдения [68,69]. Четырехлетнее наблюдение за пятью больными детьми также показало, что исключение продуктов-антигенов крайне эффективно в поддержании гистологической ремиссии, тогда как повторное введение данных веществ в рацион приводит к рецидиву эозинофильного воспаления в пищеводе у большинства детей [195].

Положение 35. Эндоскопическая дилатация при стриктурах и/или стенозе пищевода приводит к облегчению клинической симптоматики у трети пациентов с дисфагией, не влияя при этом на выраженность воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода.

Уровень доказательности: умеренный; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

Мета анализ 9 исследований (525 взрослых больных ЭоЭ, 992 дилатации пищевода) показал облегчение/разрешение дисфагии после дилатации пищевода у 75% (95% CI 58–93%) пациентов [202]. Средний диаметр пищевода после процедуры дилатации составил 13 мм. [203-206]. Применение дилатации пищевода значительно облегчает проявление дисфагии у детей со значительными пищеводными стриктурами, если ранее проводимая медикаментозная терапия не была успешной.

Положение 36. Риск перфорации пищевода при проведении эндоскопической дилатации стриктур пищевода у больных ЭоЭ составляет менее 1% .

Уровень доказательности: умеренный; согласие участников: 100%

Согласно данным систематического обзора литературы [202], посвященного анализу осложнений (перфорации, смерть, кровотечения, загрудинная боль) эндоскопической дилатации пищевода, 992 процедуры дилатации осложнились тремя случаями перфорации (0,3%) и одним кровотечением (0,1%). Жалобы на загрудинную боль предъявляли треть больных в первые дни после дилатации пищевода и лишь 2% в отдаленный постоперационный период.

Положение 37. ИПП, диетические ограничения и топические стероиды являются терапией первой линии в лечении больных ЭоЭ. Тактика лечения зависит от предпочтений пациента и может быть изменена впоследствии. Эффективность лечения следует оценивать эндоскопически через 6-12 недель после начала терапии. Эндоскопическая дилатация пищевода должна проводиться пациентам с дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод независимо от типа применяемой базисной терапии.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная; согласие участников: 100%

ЭоЭ - хроническое иммуно-воспалительное прогрессирующее заболевание, которое в отсутствии адекватного лечения неизбежно приводит к развитию стриктур/стеноза пищевода. Жалобы, обусловленные воспалительными изменениями в слизистой оболочке пищевода, могут быть успешно купированы медикаментозной терапией или диетой. Фиброзные изменения стенки, приводящие к тяжелой дисфагии, подлежат обязательному эндоскопическому лечению.

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

Окончательное решение о необходимости эндоскопической дилатации рекомендуется проводить пациентам со стриктурами и стенозом пищевода (при диаметре пищевода <13 мм) после пробного курса медикаментозной терапии.

Эндоскопическая дилатация пищевода не может быть единственным лечебным мероприятием у больных с ЭоЭ, она должна проводиться на фоне базисной противовоспалительной терапии ИПП или топическими кортикостероидами.

Эндоскопическая дилатация не оказывает влияния на иммуно-воспалительный процесс в слизистой оболочке, данная процедура призвана лишь снизить выраженность клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода.

Алгоритм лечения больных с ЭоЭ представлен на рисунке 3.



Рисунок 3. Алгоритм лечения больных с ЭоЭ

До 50 % больных с ЭоЭ отвечают на терапию ИПП возникновением клинической и гистологической ремиссии (<15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). На сегодняшний день ИПП рассматриваются, как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топическими стероидами), безопасностью.

Решение о выборе метода лечения рекомендовано принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны альтернативных методов лечения (топические стероиды, эмпирическая диета).

Топические стероиды и диета являются терапией выбора для пациентов, не достигших ремиссии на фоне приема ИПП. В данном случае решение о тактике лечения должно приниматься исходя из возраста пациента, выраженности его симптомов и тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода. Известно, что дети и подростки с

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

Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении побочных эффектов и проч.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПП не исключает эффективности топических стероидов или диеты и наоборот [207,208].

Положение 38. Азатиоприн и 6-меркаптопурин могут быть эффективны в индукции и поддержании ремиссии у незначительной доли больных ЭоЭ.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: слабая; согласие участников: 100%

В литературе описано лишь 3 случая стероидо – резистентного течения ЭоЭ, при котором назначение азатиоприна и 6-меркаптопурина привело к индукции и поддержанию ремиссии [209].

Положение 39. Кромогликат натрия и антигистаминные препараты не оказывают влияния на степень эозинофилии в пищеводе и выраженность симптомов ЭоЭ.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 40. Недостаточно данных, подтверждающих эффективность антагонистов лейкотриеновых рецепторов и монтелукаста в лечении больных ЭоЭ.

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 41. Первое поколение антагонистов молекулы, гомологичной хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемой в Т-хелперах 2 типа (CRTH2) обладает умеренной эффективностью в индукции клинической и гистологической ремиссии ЭоЭ.

Уровень доказательности: высокая; степень рекомендации: слабая (к неприменению); согласие участников: 100%

Антигистаминные препараты, с успехом используемые в лечении аллергического ринита и бронхиальной астмы, оказались абсолютно несостоятельны в купировании

симптомов и влиянии на выраженность эозинофильного воспаления в пищеводе больных ЭоЭ [210,211].

Еще один препарат, препятствующий дегрануляции тучных клеток (мастоцитов), кромогликат натрия, также показал свою неэффективность при лечении 14 больных ЭоЭ детей, несмотря на доказанную роль мастоцитов в патогенезе ЭоЭ [57].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов D4 (Montelukast), используемый в высоких дозах (10–100 мг)[212] у взрослых и стандартных дозах у детей [213] приводил к некоторому клиническому улучшению, однако гистологической ремиссии на фоне приема монтелукаста достигнуть не удалось. В рандомизированном контролируемом исследовании эффективность монтелукаста в поддержании ремиссии (индуцированной приемом системных кортикостероидов (20 мг/сутки) была сопоставима с плацебо [214]. В серии проспективных наблюдений за взрослыми больными, у которых ремиссия была достигнута на фоне применения топических стероидов, применение монтелукаста в качестве поддерживающей терапии привело к рецидиву эозинофильного воспаления в течение 3-х месячного периода [215].

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании по лечению 26 взрослых больных ЭоЭ с применением селективного антагониста CRTH2 - молекулы, гомологичной хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемой в Т-хелперах 2 типа (препарат OC000459 100 мг 2 раза в сутки 8 недель) было показано значительное улучшение клинической симптоматики и снижение степени эозинофильной инфильтрации, однако полной гистологической ремиссии достичь не удалось [216].

Уровень доказательности: низкий; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 42. Антитела к ИЛ-5 меполизумаб (mepolizumab) и реслизумаб (reslizumab) уменьшают эозинофильную инфильтрацию в слизистой оболочке пищевода, не влияя на выраженность клинических симптомов ЭоЭ.

Уровень доказательности: высокая; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 43. Антитела к ИЛ-13 (QAX576) значительно уменьшают эозинофильную инфильтрацию в слизистой оболочке пищевода, не влияя на выраженность клинических симптомов ЭоЭ.

Уровень доказательности: высокая; степень рекомендации: слабая (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 44. Антитела к IgE омализумаб (omalizumab) неэффективны в отношении купирования клинической симптоматики и разрешения эозинофилии пищевода.

Уровень доказательности: высокая; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Положение 45. Антитела к фактору некроза опухоли альфа инфликсимаб (infliximab) неэффективны в отношении купирования клинической симптоматики и разрешения эозинофилии пищевода.

Уровень доказательности: низкая; степень рекомендации: сильная (к неприменению); согласие участников: 100%

Эффективность моноклональных антител к ИЛ-5 при ЭоЭ была оценена в 3 рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [216-218], включавших больных детей, подростков и взрослых. Во всех трех исследованиях было показано значительное снижение степени эозинофильной инфильтрации, однако гистологической ремиссии достигнуть не удалось.

Антитела к ИЛ-13 в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании также показали недостаточную эффективность, снижая число эозинофилов в слизистой оболочке пищевода в среднем на 60% и практически не влияя на симптомы заболевания [219].

Антитела к IgE в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании показали полную несостоятельность (эффективность сопоставима с плацебо), как в купировании симптомов, так и в отношении влияния на степень эозинофилии в слизистой оболочке пищевода [220,221].

Список литературы

1. Landers R. et al. Eosinophilic esophagitis in patients with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74:1298-1301.
2. Attwood SE, Smyrk TC and Demeester TRJJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 109–116.
3. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1419–1429.
4. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment.

Gastroenterology 2007; 133: 1342–1363.

5. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy. Clin. Immunol.* 2011; 128: 3–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>
6. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014; 58: 107–118. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>
7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 679–692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.71>
8. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Busmann 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 AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3): 335-358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
9. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016; 65: 524–531. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310991>
10. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019>
11. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 300–307 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04922.x>
12. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38:1312–1319. <https://doi.org/10.1111/apt.12513>
13. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients

undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1854–1860. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.363>

14. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor- responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 603–608. <https://doi.org/doi:10.1111/apt.12636>
15. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 955–965. <https://doi.org/0.1111/apt.12914>
16. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 2015–2022. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.019>
17. Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, et al. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic oesophagitis, proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 231–238. <https://doi.org/10.1111/apt.13258>
18. Van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1815–1823. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.02.037>
19. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor- reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:187–197. 1 <https://doi.org/0.1016/j.jaci.2014.08.043>
20. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One*. 2012;7(11): 50037 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050037>
21. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824–832. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302250>

22. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium- competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1203–1204. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.167>
23. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:273–281. <https://doi.org/10.3109/00365520903469931>
24. Sayej WN, Patel R, Baker RD, et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393–399. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31819c4b3e>
25. Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, et al. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:152–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31817f0197>
26. Molina-Infante J, van Rhijn BD. Interactions between gastro-oesophageal reflux disease and eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:749–758. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.06.009>
27. Levine J, Lai J, Edelman M, et al. Conservative long-term treatment of children with eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:363–366. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.02.024>
28. Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:208–212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835a4c95>
29. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1349–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.013>
30. Straumann A, Simon H-U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418–419.
31. 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;70:1633–1639. <https://doi.org/10.1111/all.12733>

32. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055–1061. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023>
33. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:589–596. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.008>
34. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *New England J Med* 2004;351:940–941.
35. Syed AN, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:950–958. <https://doi.org/10.1111/apt.12053>
36. Stewart MJ, Shaffer E, Urbanski SJ, et al. The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis in children and adults. *BMC Gastroenterol* 2013; 13:96. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-96>
37. Maradey-Romero C, Prakash R, Lewis S, et al. The 2011-2014 prevalence of eosinophilic oesophagitis in the elderly amongst 10 million patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1016–1022. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>
38. Prakash R, Maradey C, Fass R. Eosinophilic esophagitis is much less common than previously thought: a large nationwide database study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:33. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>
39. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:662–670. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
40. Soon IS, Butzner JD, Kaplan GG, et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:72–80. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318291fee2>
41. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3–15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>

42. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:420–426. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009>
43. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:28–31. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0706-z>
44. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2011;43:204–208. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.08.002>
45. Salem SB, Kushner Y, Marcus V, et al. The potential impact of contemporary developments in the management of patients with gastroesophageal reflux disease undergoing an initial gastroscopy. *Can J Gastroenterol* 2009;23:99–104.
46. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010;71:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>.
47. Sá CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, et al. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo)*. Brazil; 2011;66:557–561.
48. Achem SR, Almansa C, Krishna M, et al. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1194–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04652.x>
49. Ricker J, McNear S, Cassidy T, et al. Routine screening for eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4:27–35. <https://doi.org/10.1177/1756283X10384172>
50. Savarino E, Tolone S, Caccaro R, et al. Clinical, endoscopic, histological and radiological characteristics of Italian patients with eosinophilic oesophagitis. *Dig Liver Dis* 2015;47:1033–1038. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.08.013>
51. Sperry SLW, Crockett SD, Miller CB, et al. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:985–991. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029>.
52. Desai TK, Stecevic V, Chang C-H, et al. Association of eosinophilic inflammation

with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005;61:795–801.

53. Kerlin P, Jones D, Remedios M, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:356–361.
54. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:43–46. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>
55. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, et al. Diagnostic yield of oesophagogastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:662–669.
56. Kapel RC, Miller JK, Torres C, et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134:1316–1321.
57. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–1206.
58. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30–36.
59. Castro Jimenez A, Gomez Torrijos E, Garcia Rodriguez R, et al. Demographic, clinical and allergological characteristics of Eosinophilic Esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:407–414. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2013.04.004>
60. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:47–52. <https://doi.org/10.1111/nmo.12009>
61. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1084–1092. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.021>
62. Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:160–165. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.037>
63. González-Cervera J; Arias Á; Redondo-González O; et al. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.006>

64. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503–1512.
65. Almansa C, Krishna M, Buchner AM, et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104:828–833.
66. Chehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: Treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:264–268.
67. Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 1090–1092.
68. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.001>
69. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797–804. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.664>
70. Ludvigsson JF, Aro P, Walker MM, et al. Celiac disease, eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease, an adult population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:808–814. <https://doi.org/10.3109/00365521.2013.792389>
71. Lucendo AJ, Arias A, Perez-Martinez I, et al. Adult patients with eosinophilic esophagitis do not show an increased frequency of the HLA-DQ2/DQ8 genotypes predisposing to celiac disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:1107–1111. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1383-2>
72. Dobbins JW, Sheahan DG BJ. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977;72:1312–1316.
73. Ко НМ, Моротти РА, Yershov O, et al. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1277–1285. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.166>
74. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *РЖГГК*;2012: 1. 71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Ivanova E.V., Fedorov E.D. Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisanie sobstvennogo nablyudeniya //

RZhGGK. 2012: 1. 71–81. (In Russ.)]

75. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305–1313.
76. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
77. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
78. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, et al. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med* 2015;128:196–199. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.007>
79. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–319.
80. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–721.
81. Peery AF, Cao H, Dominik R, et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:475–480. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.026>
82. Dellon ES, Speck O, Woodward K. The patchy nature of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis: Insights from pathology samples from a clinical trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl):Su-1129. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)61626-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)61626-6)
83. Saffari H, Peterson KA, Fang JC, 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. [10.1016/j.jaci.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.009)
84. Gupta SK, Fitzgerald JF, Chong SK, et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? *Gastrointest Endosc* 1997;45:485–489.
85. Lim JR, Gupta SK, Croffie JM, et al. White specks in the esophageal mucosa: An

endoscopic manifestation of non-reflux eosinophilic esophagitis in children. *Gastrointest Endosc* 2004;59:835–388.

86. Straumann A, Spichtin H-P, Bucher KA, et al. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. *Digestion* 2004;70:109–116.

87. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–996. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>

88. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300–2313.

89. Peery AF, Shaheen NJ, Dellon ES. Practice patterns for the evaluation and treatment of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1373–1382. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04476.x>

90. Sperry SLW, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824–832. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.10>

91. Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, et al. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801–805.

92. Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont A-L. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:815–825. <https://doi.org/10.1043/1543-2165-134.6.815>

93. Fiocca R, Mastracci L, Engström C, et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1015-1023. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.631>

94. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:435–442.

95. Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc* 2006;19:90–96.

96. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015;28:383–390. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.110>
97. Mueller S, Neureiter D, Aigner T, et al. Comparison of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopsy material. *Histopathology* 2008;53:676–684.
98. Protheroe C, Woodruff SA, de Petris G, et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:749–755.
99. Aceves SS. Tissue remodeling in patients with eosinophilic esophagitis: what lies beneath the surface? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1047–1049. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.026>
100. Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:264–271. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.412>
101. Saffari H, Hoffman LH, Peterson KA, et al. Electron microscopy elucidates eosinophil degranulation patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1728–1734. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.024>
102. Capocelli KE, Fernando SD, Menard-Katcher C, et al. Ultrastructural features of eosinophilic oesophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol* 2015;68:51–56. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202586>
103. Ravelli A, Villanacci V, Cadei M, et al. Dilated intercellular spaces in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:589–593. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000491>
104. Simon D, Radonjic-Hosli S, Straumann A, et al. Active eosinophilic esophagitis is characterized by epithelial barrier defects and eosinophil extracellular trap formation. *Allergy* 2015;70:443–452. <https://doi.org/10.1111/all.12570>
105. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiu S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. 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 1;30(3):1-8. <https://doi.org/10.1111/dote.12470>
106. Baxi S, Gupta SK, Swigonski N, et al. Clinical presentation of patients with

eosinophilic inflammation of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64:473– 478.

107. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1328–1336.

108. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010;139:1526–1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.048>

109. Filik L. Montelukast and maintenance of steroid-induced remission in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:258–259. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1923-4>

110. Rodriguez-Sanchez J, Gomez-Torrijos E, de-la-Santa-Belda E, et al. Effectiveness of serological markers of eosinophil activity in monitoring eosinophilic esophagitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:462–467.

111. Schlag C, Miehle S, Heiseke A, et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1122–1130. <https://doi.org/10.1111/apt.13386>

112. Min SB, Nylund CM, Baker TP, Ally M, Reinhardt B, Chen YJ, Nazareno L, Moawad FJ. Longitudinal Evaluation of Noninvasive Biomarkers for Eosinophilic Esophagitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(2):127-135. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000621>

113. Rao GS, Mitchell L, Ohnuki JF, et al. Can eosinophil derived neurotoxin (EDN) act as a surrogate marker of disease activity in children with allergic eosinophilic esophagitis (AEE)? *Gastrointest Endosc* 2004;59:P103.

114. Leung J, Nguyen-Traxler A, Lee EM, et al. Assessment of fractionated exhaled nitric oxide as a biomarker for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:519–524. <https://doi.org/10.2500/aap.2012.33.3606>

115. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. Utility of a noninvasive serum biomarker panel for diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:821–827. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.57>

116. Furuta GT, Kagalwalla AF, Lee JJ, et al. The oesophageal string test: a novel, minimally invasive method measures mucosal inflammation in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2013;62:1395–1405. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303171>

117. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:77–83. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.026>
118. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1255–1266.
119. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150:581–590. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015>
120. Dellon ES, Irani A-M, Hill MR, et al. Development and field testing of a novel patient-reported outcome measure of dysphagia in patients with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:634–642. <https://doi.org/10.1111/apt.12413>
121. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Development of a validated patient-reported symptom metric for pediatric eosinophilic esophagitis: qualitative methods. *BMC Gastroenterol* 2011;11:126. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-126>
122. Martin LJ, Franciosi JP, Collins MH, et al. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Symptom Scores (PEESS v2.0) identify histologic and molecular correlates of the key clinical features of disease. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1519–1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.004>
123. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, et al. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:790–798. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04791.x>
124. Franciosi JP, Hommel KA, Bendo CB, et al. PedsQL eosinophilic esophagitis module: Feasibility, reliability and validity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57:57-66. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31828f1fd2>
125. Kwiatek MA, Hirano I, Kahrilas PJ, et al. Mechanical properties of the esophagus in eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;140:82–90. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.037>
126. Nicodeme F, Hirano I, Chen J, et al. Esophageal distensibility as a measure of disease severity in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1101–1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.03.020>

127. French comment on article: Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2016;48:873. <https://doi.org/10.1055/s-0042-107340>
128. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–495. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817>
129. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040>
130. van Rhijn BD, Warners MJ, Curvers WL, et al. Evaluating the endoscopic reference score for eosinophilic esophagitis: moderate to substantial intra- and interobserver reliability. *Endoscopy* 2014;46:1049–1055. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1377781>
131. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil* 2016;28:1714–1722. <https://doi.org/10.1111/nmo.12872>
132. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003;125:1660–1669.
133. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:731–738.
134. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–1232. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
135. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134–140. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000297>
136. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, et al. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy* 2010;65:109–116. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02142.x>

137. Lieberman JA, Morotti RA, Konstantinou GN, et al. Dietary therapy can reverse esophageal subepithelial fibrosis in patients with eosinophilic esophagitis: a historical cohort. *Allergy* 2012;67:1299–1307. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02881.x>
138. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:147–156. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.045>
139. Kagalwalla AF, Akhtar N, Woodruff SA, et al. Eosinophilic esophagitis: epithelial mesenchymal transition contributes to esophageal remodeling and reverses with treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1387–1396. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.005>
140. Klinnert MD. Psychological impact of eosinophilic esophagitis on children and families. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:99–107.
141. Harris RF, Menard-Katcher C, Atkins D, et al. Psychosocial dysfunction in children and adolescents with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57:500–505. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ce5ad>
142. Taft TH, Kern E, Keefer L, et al. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:769–774. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182166a5a>
143. Jingsheng Z, Yuncheng L, Yingye M, et al. The mural form of eosinophilic esophagitis is accompanied by superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Case Rep Pathol* 2012;2012:315428. <https://doi.org/10.1155/2012/315428>
144. Fassan M, Castoro C, Saenz AJ, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor as adverse outcome of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2009;41(Suppl 2):E95- E96.
145. Morrow JB, Vargo JJ, Goldblum JR, et al. The ringed esophagus: histological features of GERD. *Am J Gastroenterol* 2001;96:984–989.
146. Wolfsen HC, Hemminger LL, Achem SR. Eosinophilic esophagitis and Barrett’s esophagus with dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:A18.
147. Francalanci P, De Angelis P, Minnei F, et al. Eosinophilic esophagitis and Barrett’s esophagus: An occasional association or an overlap disease? Esophageal “double trouble” in two children. *Digestion* 2008;77:16–19.
148. Mukkada V, Atkins D, Furuta GT. Uncertain association of Barrett’s esophagus with

eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 832.

149. Ravi K, Katzka DA, Smyrk TC, et al. Prevalence of esophageal eosinophils in patients with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2011;106:851–857. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.7>
150. Owens VL, Katzka DA, Lutzke LS, et al. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: a potential cause of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2012;25:33–39. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01214.x>
151. Lipka S, Keshishian J, Boyce HW, et al. The natural history of steroid-naive eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years. *Gastrointest Endosc* 2014;80:592–598. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2014.02.012>
152. Denning KL, Al-Subu A, Elitsur Y. Immunoreactivity of p53 and Ki-67 for dysplastic changes in children with eosinophilic esophagitis. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16:331–336. <https://doi.org/10.2350/13-03-1306-OA.1>
153. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
154. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96–100.
155. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366–372. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.443>
156. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313–1319. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0859-4>
157. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1157–1164. <https://doi.org/10.1111/apt.12332>
158. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704–710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>

159. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>
160. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238–1254. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.055>
161. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567–1575. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.314>
162. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165–173.
163. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742–749. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.018>
164. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:66–76. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.021>
165. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.001>
166. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–1391.
167. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321–324. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>
168. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019>

169. Miehlike S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–399. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815>
170. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16:431–442. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12265>
171. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806. <https://doi.org/10.1111/apt.13147>
172. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 31:1111-1119. <https://doi.org/10.1111/jgh.13281>
173. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta- analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.9>
174. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.017>
175. Philla KQ, Min SB, Hefner JN, et al. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1101–1106. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0260>
176. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, et al. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr* 2016;170:240–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.026>
177. Harel S, Hursh BE, Chan ES, et al. Adrenal suppression in children treated with oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:190–193. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000848>
178. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777–782.
179. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–1102.

180. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570–1578. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.023>
181. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759- 766. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468>
182. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–1648. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006>
183. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, et al. Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: what is important to patients? *Child Care Health Dev.* 2012;38:477–483. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01265.x>
184. Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M, Molina-Infante J, et al. Transcultural adaptation and validation of the “Adult Eosinophilic Esophagitis Quality of Life Questionnaire” into Spanish. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106:386–394.
185. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–368.
186. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
187. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, et al. Cow’s milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:386–388. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c>
188. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1272–1279. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.034>
189. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200–1202. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.027>
190. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:611–620. <https://doi.org/10.1111/all.12846>

191. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147:602–609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>
192. Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1190–1192. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.024>
193. Aalberse RC, Platts-Mills TA, Rispens T. The developmental history of IgE and IgG4 antibodies in relation to atopy, eosinophilic esophagitis, and the modified TH2 response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:45. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0621-x>
194. Sicherer SH, Leung DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs and insects in 2014. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:357–367. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1906>
195. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145–149. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503>
196. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093–1099. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023>
197. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ;44:223–233. <https://doi.org/10.1111/apt.13676>
198. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148:30. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(15\)30103-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(15)30103-7)
199. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711–716. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318268da40>
200. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29:377–384. <https://doi.org/10.1111/dote.12339>
201. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C,

- Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038>
202. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713–720. <https://doi.org/10.1111/apt.12438>
203. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062–1070. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.657>
204. Dellon ES, Gibbs WB, Rubinas TC, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: safety and predictors of clinical response and complications. *Gastrointest Endosc* 2010;71:706–712. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.10.047>
205. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355–361.
206. Pasha SF, DiBaise JK, Kim HJ, et al. Patient characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of the medical literature. *Dis Esophagus* 2007;20:311–319.
207. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:631-633. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.008>
208. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:931-934. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.033>
209. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–869.
210. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009>
211. Arias A, Lucendo AJ, Martinez-Fernandez P, et al. Dietary treatment modulates mast cell phenotype, density, and activity in adult eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:78–91. <https://doi.org/10.1111/cea.12504>

212. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181–185.
213. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus*. Australia; 2011;24(4):229–34. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x>
214. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(2):214-221.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013>
215. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551–3558. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1775-y>
216. 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;59:21–30. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558>
217. Assa'ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593–1604. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.044>
218. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456–463. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.044>
219. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500–507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>
220. Rocha R, Vitor AB, Trindade E, et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic esophagitis and food allergy. *Eur J Pediatr* 2011;170:1471–1474. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1540-4>
221. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015;10:e0113483. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113483>

Информация об авторах:

Кайбышева Валерия Олеговна – к.м.н, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, врач-гастроэнтеролог городской клинической больницы № 31, г. Москва. Контактная информация: valeriakai@mail.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42, тел. 8-916-02-06-727

Федоров Евгений Дмитриевич- д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (НИЛ) хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова. Контактная информация: efedo@mail.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Михалева Людмила Михайловна - д.м.н., профессор, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ №31ДЗМ», заведующая лабораторией клинической морфологии ФГБНУ «НИИ морфологии человека». Контактная информация: mikhalevalm@yandex.ru, 119415, Москва, ул. Лобачевского, д. 42

Эрдес Светлана Ильинична - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Контактная информация: erdes@mma.ru

Тертычный Александр Семенович - д.м.н., профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, профессор кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru

Лохматов Максим Михайлович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии урологии и уро-андрологии педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Контактная информация: lokhmatov@mail.ru

Иванова Екатерина Викторовна – д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Заведующий эндоскопическим отделением медицинского центра «Петровские Ворота». Контактная информация: katendo@yandex.ru

Никонов Евгений Леонидович- д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Факультета дополнительного профессионального образования (ФДПО) Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, начальник Управления делами и координации деятельности Департамента здравоохранения города Москвы, главный редактор журнала "Доказательная гастроэнтерология", член Центрального совета Российского научного медицинского общества терапевтов, г. Москва.

Антишин Антон Сергеевич - ассистент кафедры пропедевтики детских болезней
Педиатрического факультета Первого Московского государственного медицинского
университета им. И.М. Сеченова. Контактная информация: tonnnn@mail.ru