



Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹, Т.Л. Лапина¹, Д.Н. Андреев²,
Е.К. Баранская¹, А.С. Тертычный¹, С.С. Пирогов³, А.А. Шептулин¹,
Д.И. Абдулганиева⁴, Д.Т. Дичева², А.В. Заборовский², Н.Ю. Ивашкина²,
Н.В. Корочанская⁵, А.В. Параскевова¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

Цель: Ознакомить практикующих врачей с диагностикой и лечением эозинофильного эзофагита.

Основные положения. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа. Диагностика ЭоЭ основывается на данных клинической картины заболевания (дисфагия, эпизоды вклинения пищи в пищевод, боль в грудной клетке без связи с глотанием), а также на совокупности эндоскопических и гистологических признаков. Критерием установления диагноза служит эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода с плотностью эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в мм^2). Исследование общего IgE, эозинофилия периферической крови, результаты кожных аллергопроб имеют вспомогательное значение для диагноза. Для лечения ЭоЭ используется несколько подходов, включающих применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), топических глюкокортикостероидов (ГКС), а также элиминационные диеты. Выбор терапии должен быть индивидуализированным, с обязательной оценкой эффективности инициального курса через 6–12 недель при эзофагогастродуоденоскопии с забором биоптатов. Эндоскопическая дилатация должна рассматриваться у пациентов, страдающих выраженной дисфагией на фоне сужения пищевода.

Заключение. Рост заболеваемости ЭоЭ в сочетании с преимущественным поражением детей и лиц молодого возраста, хроническое течение заболевания с необходимостью длительной поддерживающей терапии делают ЭоЭ значимой проблемой гастроэнтерологической практики.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, ингибитор протонной помпы, топический стероид, элиминационная диета

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Андреев Д.Н., Лапина Т.Л., Баранская Е.К., Тертычный А.С., Пирогов С.С., Шептулин А.А., Абдулганиева Д.И., Дичева Д.Т., Заборовский А.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Параскевова А.В. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Alexander S. Trukhmanov¹, Tatyana L. Lapina¹, Dmitry N. Andreev², Elena K. Baranskaya¹, Alexander S. Tertychny¹, Sergey S. Pirogov³, Arkady A. Sheptulin¹, Diana I. Abdulganieva⁴, Diana T. Dicheva², Andrey V. Zaborovsky², Natalya Yu. Ivashkina², Natalia V. Korochanskaya⁵, Anna V. Paraskevova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

³ P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, National Medical Research Radiology Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

Aim. This paper presents guidelines on the diagnostics and treatment of eosinophilic esophagitis, which can be used by practitioners in their everyday practice.

Summary. Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disease of the esophagus characterized by the symptoms of esophageal dysfunction and a pronounced eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa. The EoE diagnostics is based on the clinical manifestations of the disease (dysphagia, food impaction, chest pain regardless of swallowing), as well as on the combination of endoscopic and histological signs. The diagnostic criterion is the eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa with an eosinophil density of ≥ 15 per high power field ($\times 400$) in at least one of the biopsy specimens (about 60 eosinophils in 1 mm^2). Total IgE levels, peripheral blood eosinophilia and skin allergy tests are considered to be additional diagnostic means. Several approaches are used for the treatment of EoE, including proton pump inhibitors (PPIs) and topical glucocorticosteroids (GCS), as well as elimination diets. The choice of therapy should be individualized, with the mandatory assessment of the treatment efficacy after 6–12 weeks using esophagogastroduodenoscopy with biopsy sampling. Endoscopic dilatation should be considered in patients suffering from severe dysphagia due to esophagus stricture.

Conclusion. Increased incidence of EoE predominantly among children and young people, as well as its chronic character requiring long-term maintenance therapy, make EoE a significant issue to the practice of gastroenterology.

Keywords: eosinophilic esophagitis, proton pump inhibitor, topical steroid, elimination diet

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

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Sheptulin A.A., Abdulganieva D.I., Dicheva D.T., Zaborovsky A.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Paraskevova A.V. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

1. Краткая информация

1.1. Определение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки органа [1–4].

1.2. Этиология и патогенез

В формировании ЭоЭ имеет значение патогенетическое влияние трех групп факторов: воздействие воздушных и пищевых аллергенов, генетическая предрасположенность и активация Т-хелперов 2-го типа (Th2) [1–3, 5–7].

Триггерным фактором развития эзофагита являются аллергены внешней среды (пищевые и воздушные), которые, попадая на слизистую оболочку пищевода, инициируют развитие иммуновоспалительного процесса. ЭоЭ часто протекает на фоне других atopических заболеваний (бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема). До 86 % взрослых и 93 % детей, больных ЭоЭ, имеют аллергические заболевания на момент обращения, около половины больных отмечают наличие таких

заболеваний в анамнезе, что свидетельствует об atopическом характере ЭоЭ.

Пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа. Зачастую заболевание носит семейный характер: около 8 % больных детей имеют кровных родственников, страдающих ЭоЭ.

Известно несколько генетических аномалий, предрасполагающих к развитию эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода. Доказана мутация в гене TSLP (расположен в хромосоме 5q22), кодирующем синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в сцепленных с полом хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Данная мутация приводит к гиперэкспрессии гена TSLP в слизистой оболочке пищевода. TSLP является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует иммунокомпетентные клетки, в частности дендритные клетки и мастоциты, способствуя

детерминации иммунного ответа по Th2- зависимому пути. Гиперэкспрессия TSLP характерна не только для ЭоЭ, но и для бронхиальной астмы, атопического дерматита, экземы [5, 7].

У больных ЭоЭ из-за мутаций в гене, кодирующем эотаксин-3, наблюдается его гиперэкспрессия. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге, выход их в периферическое кровеносное русло. Эотаксин-3 удлиняет время жизни эозинофилов и вызывает их хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода [5, 7].

При воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты в условиях гиперэкспрессии TSLP детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2 типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины IL-4, IL-5, IL-13, которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки, стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция эотаксина-3 эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсibilизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, интерлейкины Т-лимфоцитов 2 типа, особенно IL-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге и выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода [5–7].

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты обладают выраженным цитотоксическим эффектом на клетки эпителия пищевода, эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием IL-1, -3, -4, -5, -13, TGF- β , TNF- α .

Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией IL-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фибро- и ангиогенез. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращений гладкомышечных клеток. Кроме эозинофилов в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ наблюдается значительное увеличение числа мастоцитов, присутствующих в здоровом пищеводе в единичных количествах. На поверхности мастоцитов при ЭоЭ обнаруживаются синтезированные (системно или локально) IgE, способствующие активизации тучных клеток пищева-

ми антигенами. Активированные мастоциты способны высвобождать такие медиаторы воспаления, как цитокины, гистамин, протеазы. В слизистой оболочке больных ЭоЭ обнаруживаются также В-лимфоциты, продуцирующие IgE, высок уровень других субпопуляций лимфоцитов (CD3⁺, CD8⁺, CD4⁺). Массивное повреждение слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками быстро приводит к вовлечению в процесс фибробластов и эндотелиоцитов, происходит гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге приводит к потере эластичности ткани и образованию стриктур пищевода [1, 2, 6].

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) может служить дополнительным фактором в патогенезе ЭоЭ, способствуя более глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотнo-пептическим рефлюкxатом слизистую оболочку пищевода. Наличие кислого рефлюкса усиливает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, способствует высвобождению мастоцитами медиаторов воспаления, а расширение межклеточных пространств при ГЭРБ приводит к взаимодействию антигенпрезентирующих клеток с аллергенами. Поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [3].

1.3. Эпидемиология

Заболеваемость ЭоЭ имеет неуклонную тенденцию к росту. Первичная заболеваемость в настоящее время оценивается как 5–10 на 100 000 населения в год [8]. Конкретных данных по заболеваемости ЭоЭ в Российской Федерации нет, в отечественной литературе описаны отдельные клинические случаи заболевания [2, 9], но следует констатировать, что пациенты с ЭоЭ все чаще встречаются в гастроэнтерологической практике.

У взрослых пациентов с жалобами, характерными для заболеваний пищевода, признаки ЭоЭ при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) обнаруживаются в 7 %, а у пациентов с дисфагией и застреванием пищи в пищеводе — в 23 и 50 % случаев [3]. ЭоЭ может возникнуть в любом возрасте, однако большинство новых случаев регистрируется у детей, подростков и лиц младше 50 лет. У взрослых пациентов пик заболеваемости ЭоЭ приходится на период между 30–50 годами [10–12].

Мужской пол является фактором риска развития ЭоЭ как во взрослой, так и в педиатрической популяциях [1, 3, 13, 14]. Недавний метаанализ популяционных исследований продемонстрировал, что риск развития ЭоЭ у мужчин значительно выше, чем у женщин (ОШ 2,02; 95 % ДИ: 1,63–2,48) [15].

Другим фактором риска ЭоЭ служит наличие атопических заболеваний. Так, в метаанализе,

обобщившем результаты 21 исследования (53 542 пациента с ЭоЭ), было показано, что при ЭоЭ чаще, чем в контрольной группе, выявляется аллергический ринит (ОШ 5,09; 95 % ДИ 2,91–8,90), бронхиальная астма (ОШ 3,01; 95 % ДИ: 1,96–4,62) и экзема (ОШ 2,85; 95 % ДИ: 1,87–4,34) [16].

1.4. Кодирование по МКБ 10

K20 Эзофагит
K22.2 Непроходимость пищевода
Стеноз пищевода
Стриктура пищевода

1.5. Классификация

В зависимости от эффективности ингибиторов протонной помпы (ИПП) для индуцирования ремиссии ЭоЭ выделяют ЭоЭ, разрешающийся при лечении ИПП.

1.6. Клиническая картина

Наиболее распространенный тип пациента с ЭоЭ: молодой мужчина с анамнезом atopических заболеваний, с периодическими эпизодами затруднения глотания (дисфагией). Дисфагия у больных ЭоЭ может возникать остро или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение, избирательно подходить к выбору продуктов питания, длительно пережевывать пищу и запивать ее. Необходимо помнить, что ЭоЭ служит наиболее частой причиной острой обтурационной дисфагии (эпизодов вклинения пищи в пищевод).

Клиническая картина отличается у взрослых и детей. Дисфагия, боль в грудной клетке являются наиболее распространенными симптомами ЭоЭ у детей старшей возрастной группы и взрослых лиц [17, 18]. В частности, у больных ЭоЭ старше 18 лет дисфагия выявляется в 70–80 % случаев, а вклинение пищи в пищевод — в 33–54 % [3]. У детей младшей возрастной группы ЭоЭ может проявляться рефлюкс-подобными симптомами, тошнотой, рвотой, отказом от пищи, а также абдоминальной болью [19].

Пороговое значение ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) обладает высокой диагностической точностью

2. Диагностика

• Критерием установления диагноза служит типичная гистологическая картина биоптатов слизистой оболочки пищевода с эозинофильной инфильтрацией и плотностью эозинофилов ≥ 15 в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) по крайней мере в одном из биоптатов (около 60 эозинофилов в 1 мм²) [3, 4, 20].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Пороговое значение ≥ 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) обладает высокой диагностической точностью при верификации диагноза

ЭоЭ с показателем чувствительности 100 % и специфичности 96 % [21]. Помимо этого, данный критерий может быть использован для дифференциального диагноза ЭоЭ и ГЭРБ. При ГЭРБ количество эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения редко превышает 5 [22]. Однако следует помнить, что эти две нозологии не являются взаимоисключающими и могут сосуществовать друг другу [3, 9, 20].

2.1. Жалобы и анамнез

Типичные жалобы: дисфагия (затруднение при глотании твердой пищи), эпизоды вклинения пищевого комка в пищевод, боль в грудной клетке, не связанная с глотанием. Дисфагия обуславливает потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищу водой для завершения глотка, в связи с чем пациенты вынуждены значительно удлинять время приема пищи. Дисфагия при ЭоЭ может иметь длительный анамнез, начинающийся с детского возраста, либо манифестировать остро. Этот тягостный симптом значительно влияет на самочувствие больных, снижает качество жизни, приводя к необходимости применения различных компенсаторных приемов при приеме пищи, является причиной частых обращений к врачу [1, 3, 4, 9].

Под вклинением пищи понимается эпизод задержки только что проглоченного пищевого комка в просвете пищевода. При вклинении пищи застрявшее содержимое, несмотря на дополнительные усилия больного, остается в пищеводе. Данное осложнение встречается почти у половины взрослых пациентов, страдающих ЭоЭ, и требует неотложного эндоскопического вмешательства [1, 3, 4].

Для анамнеза пациентов кроме хронического течения ЭоЭ характерно одновременное наличие таких заболеваний atopической природы, как бронхиальная астма, аллергический ринит, экзема, а также иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованная пищевая аллергия [16, 23].

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование не позволяет обнаружить каких-либо характерных для ЭоЭ особенностей в объективном статусе больного, но имеет большое значение для выявления сопутствующих аллергических заболеваний и оценки физического развития детей [1, 3, 4, 9]. При пальпации живота больного возможна небольшая болезненность в эпигастральной области. Несмотря на выраженное поражение слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ, в слизистой оболочке полости рта и глотки изменений не обнаруживается.

2.3. Лабораторная диагностика

Эозинофилия периферической крови наблюдается у 30–80 % больных ЭоЭ, причем доказано, что абсолютное число эозинофилов периферической крови коррелирует с эозинофильной инфильтрацией пищевода. Вместе с тем, этот показатель не

является специфичным только для ЭоЭ, в связи с чем его следует интерпретировать с учетом наличия аллергических заболеваний и других факторов, способных влиять на изменение числа эозинофилов в крови [24, 25]. В сыворотке крови больных ЭоЭ имеется увеличение уровня общего IgE, причем более высокий уровень IgE наблюдается у больных с сопутствующими аллергическими заболеваниями, что не позволяет рассматривать данный показатель в качестве специфичного индикатора воспаления в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ [25, 26].

2.4. Инструментальная диагностика

• Эзофагогастродуоденоскопия имеет важное значение для установления диагноза ЭоЭ, однако только эндоскопические признаки без последующей гистологической верификации ЭоЭ не являются основанием для установления диагноза.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Эзофагогастродуоденоскопия имеет важное значение для установления диагноза ЭоЭ. В 93 % наблюдений заболевание характеризуется наличием патогномичных эндоскопических признаков, однако только эндоскопическая картина, без последующей гистологической верификации, не являются основанием для установления диагноза ЭоЭ. Необходимо отметить, что эндоскопическое заключение о возможном ЭоЭ выставляется сравнительно редко, что обусловлено недостаточной информированностью специалистов относительно данного заболевания и нетипичностью эндоскопической картины [27, 28].

Эндоскопическими признаками ЭоЭ различной степени тяжести являются: наличие фиксированных концентрических сужений пищевода, продольной линейной исчерченности, очагового отека слизистой оболочки, а также — в ряде случаев — наличием белесоватых участков экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки и формированием специфических стриктур [27–29].

Наиболее ранними эндоскопическими признаками ЭоЭ являются наличие белесоватых участков экссудативного налета на поверхности слизистой оболочки пищевода (рис. 1), обусловленные специфической эозинофильной инфильтрацией. Подобные проявления ЭоЭ зачастую принимаются врачами-эндоскопистами за признаки грибкового или бактериального эзофагита или вообще не принимаются во внимание. Важно отметить, что экссудативный налет в пищеводе при ЭоЭ стадивируется в соответствии со следующей шкалой: 0 — отсутствие налета, 1 — незначительное количество участков (менее 10% поверхности слизистой оболочки пищевода), 2 — значительное количество участков (более 10% поверхности слизистой оболочки пищевода) [27, 29].

Продольная линейная исчерченность (продольные борозды) (рис. 2) являются более поздним эндоскопическим признаком ЭоЭ и обусловлены реактивными изменениями слизистой оболочки пищевода в ответ на эозинофильную инфильтрацию. Также, как и предыдущий признак, продольная исчерченность оценивается по соответствующей шкале: 0 — отсутствие, 1 —



Рис. 1. ЭоЭ. Экссудативный налет (степень 1 — менее 10 % поверхности слизистой оболочки)

Fig. 1. EoE. Exudative plaques (stage 1 — less than 10 % of the esophageal mucosa)

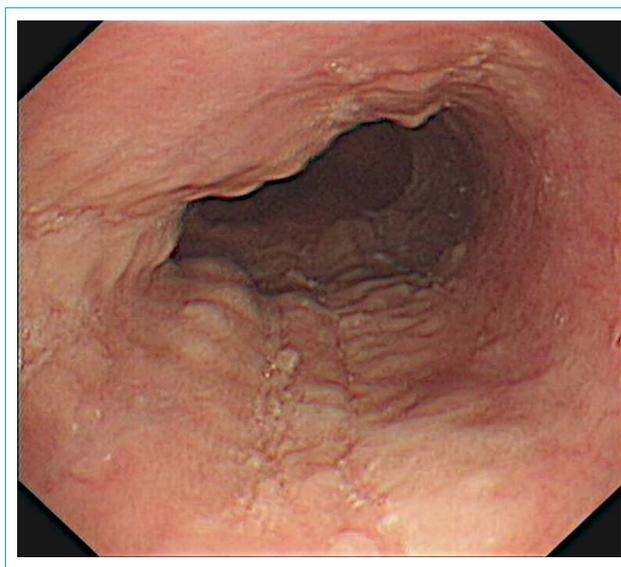


Рис. 2. ЭоЭ. Продольная исчерченность (степень 2 — борозды с четко определяемой глубиной)

Fig. 2. EoE. Longitudinal striation (stage 2 — furrows with clearly defined depth)

неглубокие борозды, 2 — борозды с четко определяемой глубиной [27, 29].

Отек слизистой оболочки пищевода (рис. 3) также является одним из специфических признаков ЭоЭ, однако, его достаточно сложно обнаружить при стандартном эндоскопическом исследовании. Кроме того, данный признак может наблюдаться и при других заболеваниях пищевода, в частности при ГЭРБ, и, соответственно, он должен оцениваться вместе с другими признаками. Наиболее эффективной в диагностике отека слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ следует признать узкоспектральную эндоскопию — NBI, так как только такой подход позволяет оценить наличие или отсутствие видимой васкуляризации слизистой оболочки пищевода вследствие ее утолщения. Отек слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ имеет 3 степени: 0 — отсутствие отека (капилляры слизистой оболочки пищевода четко видны), 1 — слабый отек (потеря четкости визуализации капилляров слизистой оболочки пищевода), 2 — выраженный отек (отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода) [27–29].

Множественные фиксированные концентрические сужения пищевода (не исчезающие при прохождении перистальтической волны) (рис. 4) обусловлены фиброзом слизистой оболочки вследствие длительно существующей эозинофильной инфильтрации, при этом, пищевод начинает напоминать трахею (так называемая «трахеизация пищевода»). Необходимо отметить, что данный эндоскопический признак является одним из поздних проявлений ЭоЭ

и разделяется на 4 степени: 0 — отсутствие сужений, 1 — незначительные сужения, 2 — умеренные сужения, не мешающие проведению стандартного видеозондоскопа, 3 — выраженные сужения, не позволяющие провести эндоскоп в желудок [27–29].

Наиболее поздним признаком длительно существующего ЭоЭ является наличие рубцовых стриктур (рис. 5) — терминального варианта фиброза слизистой оболочки пищевода. Зачастую, данное проявление ЭоЭ коррелирует с одновременным наличием ГЭРБ. Стриктуры пищевода при ЭоЭ имеют 2 степени: 0 — отсутствие, 1 — наличие [27–29].

В соответствии с предложенным набором признаков и степени их выраженности ЭоЭ определяется и стадивируется эндоскопически с использованием критериев EREFS (E — экссуdates (степени 0–2), R — концентрические сужения (степени 0–3), E — отек (степени 0–2), F — борозды (степени 0–2), S — стриктуры (степени 0–1)). Таким образом, ЭоЭ без экссуdates, с небольшими концентрическими сужениями, выраженным отеком, глубокими бороздами, без стриктур должен кодироваться как $E_0R_1E_2F_2S_0$, а заболевание с эндоскопически видимым выраженным экссудативным налетом, без концентрических сужений, со слабым отеком, неглубокой продольной исчерченностью, с отсутствием стриктур — как $E_2R_0E_1F_1S_0$. Такой подход к стадированию ЭоЭ позволяет в первую очередь оценивать тяжесть течения ЭоЭ, а во-вторых, по изменению кода — оценивать эффективность проводимой терапии [29].



Рис. 3. ЭоЭ. Отек слизистой оболочки (степень 3 — отсутствие видимых капилляров слизистой оболочки пищевода)

Fig. 3. EoE. Swelling of the esophageal mucosa (stage 3 — no visible capillaries of the esophageal mucosa)

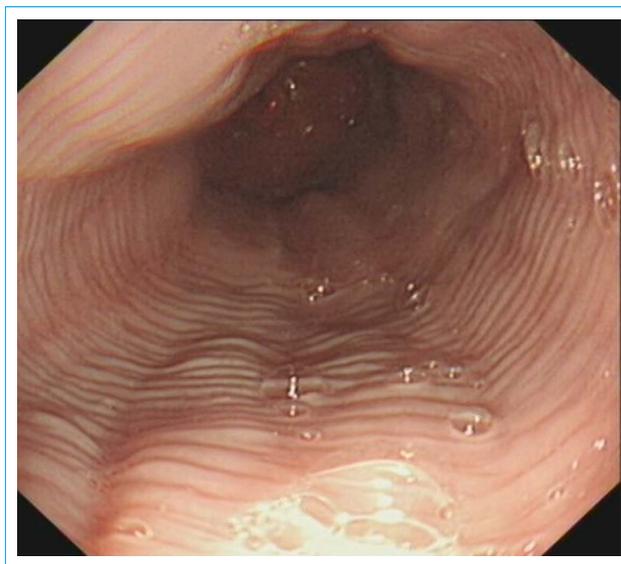


Рис. 4. ЭоЭ. Фиксированные концентрические сужения пищевода (степень 1 — незначительные сужения)

Fig. 4. EoE. Concentric narrowing of the esophagus (stage 1 — slight narrowing)

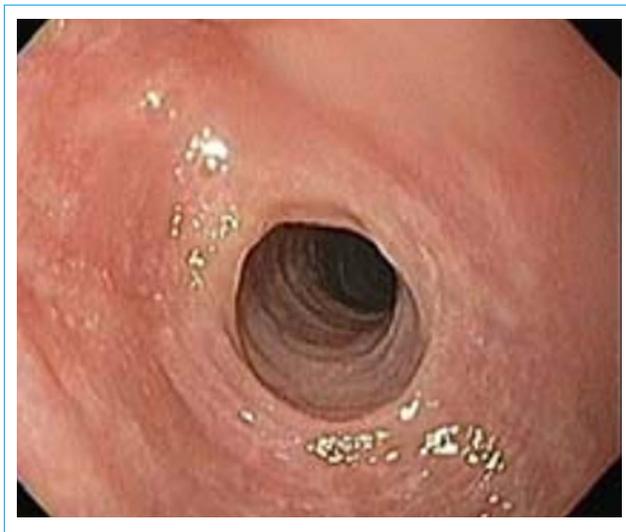


Рис. 5. ЭоЭ. Рубцовая стриктура (степень 1 — наличие стриктуры)

Fig. 5. EoE. Cicatricial stricture (stage1 — the presence of the stricture)

- Биопсия должна быть взята как минимум из 6 различных участков слизистой оболочки пищевода, особенно из тех, где эндоскопические изменения наиболее выражены.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Взятие биопсии необходимо из различных участков слизистой оболочки пищевода, так как воспалительные изменения при ЭоЭ носят мультифокальный характер [20, 30–33]. Приоритет должен отдаваться участкам с патологическими изменениями при эндоскопическом обследовании (пищеводные кольца, борозды и белесоватые бляшки) [20, 30–32]. Диагностическая чувствительность возрастает с увеличением количества взятого гистологического материала [3].

- Для гистологической диагностики ЭоЭ в рутинной клинической практике достаточно окраски препаратов гематоксилином и эозином.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Накопленный клинический опыт свидетельствует, что окраска препаратов гематоксилином и эозином является достаточной для адекватного определения количества эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$), а также для идентификации других гистологических признаков ЭоЭ (рис. 6) [33]. Специфичные и высокотехнологичные методы анализа гистологического материала (конфокальная микроскопия, электронная микроскопия и методики иммунофлюоресценции) в настоящее время используются в клинической практике весьма ограниченно и в основном применяются в научных целях [34, 35].

- Дополнительными гистологическими признаками ЭоЭ служат эозинофильные микроабсцессы, расширенные межклеточные промежутки, гиперплазия базального слоя эпителия, элонгация сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: Для ЭоЭ кроме эозинофильной инфильтрации характерны и другие микроскопические признаки, перечисленные выше [37, 38]. Важно отметить, что большинство этих признаков не являются специфичными для ЭоЭ и могут выявляться при других заболеваниях пищевода [3, 20].

2.5. Иная диагностика

Кожные аллергопробы и определение специфических IgE для установления пищевого аллергена, который провоцирует ЭоЭ, обычно малоинформативны и не рекомендуются к применению, особенно у взрослых, при ведении пациента с ЭоЭ [39].

2.6. Онконастороженность

В настоящее время ЭоЭ не относят к предраковым заболеваниям по отношению к новообразованиям пищевода [40].

3. Лечение

3.1. Консервативное лечение

- Терапия с применением ингибиторов протонной помпы (ИПП) приводит к индукции клинической и гистологической ремиссии у части пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: систематический обзор и метаанализ, обобщивший результаты 33 исследований (619 пациентов), продемонстрировал, что использование ИПП позволяет добиться гистологической ремиссии (по критерию <15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении) у 50,5 % (95 % ДИ: 42,2–58,7 %) пациентов и регресса симптоматики заболевания у 60,8 % (95 % ДИ: 48,38–72,2 %) больных [41]. Данная работа не выявила различий в эффективности терапии в зависимости от возраста пациентов или назначенного ИПП. Была отмечена тенденция к увеличению эффективности лечения у пациентов, принимающих ИПП два раза в сутки по сравнению с однократным приемом [41]. Эффективность антисекреторной терапии у больных ЭоЭ не зависит от показателей рН-метрии [42].

Рекомендуемой дозой ИПП при лечении ЭоЭ у взрослых является 20–40 мг омепразола (или эквивалентных доз других ИПП) дважды в день, а у детей — 1–2 мг/кг массы тела [3].

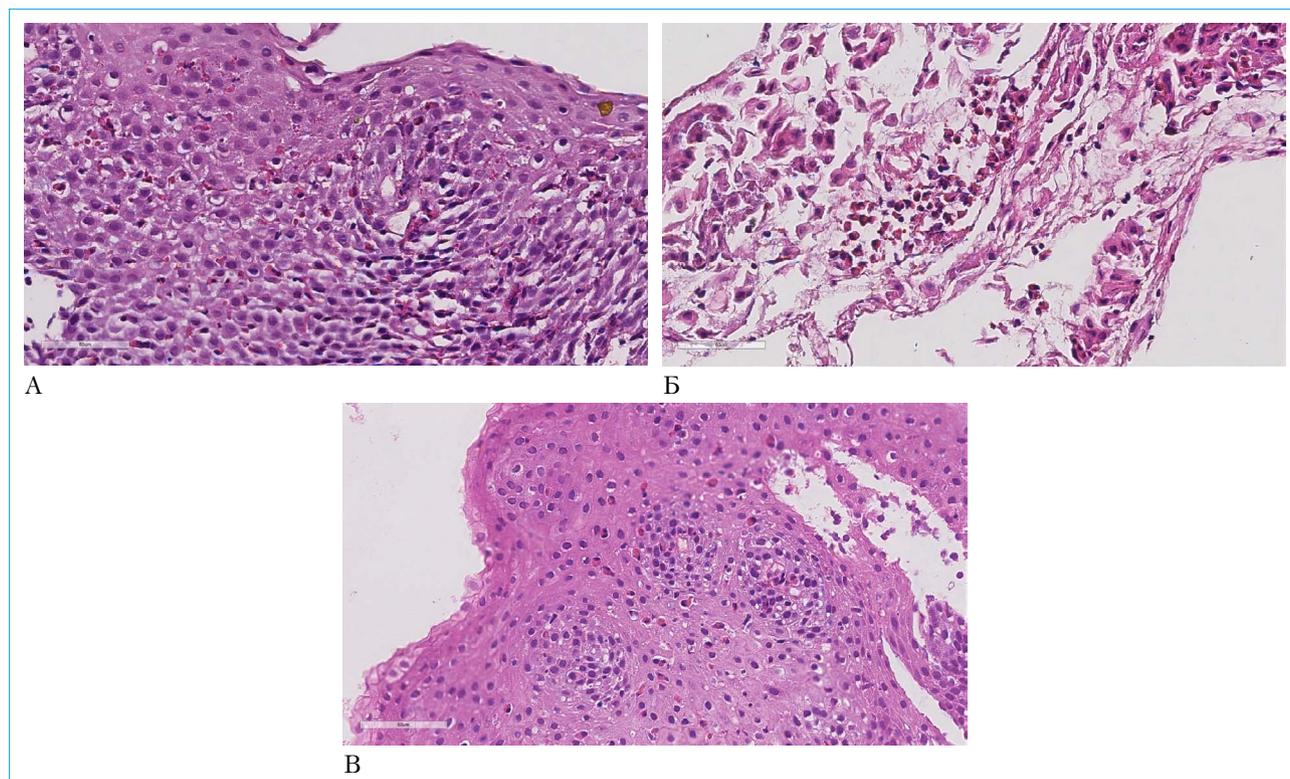


Рис. 6. Гистологическое исследование биоптатов пищевода при ЭоЭ.

А) диффузная эозинофильная инфильтрация многослойного плоского эпителия пищевода с наличием более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении ($\times 400$) с признаками дегрануляции эозинофилов и выраженным расширением межклеточных пространств (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$);
 Б) скопления десквамированных клеток многослойного плоского эпителия, среди которых обнаруживается скопление эозинофильных лейкоцитов. Эти изменения объясняют появление белых наложений на поверхности слизистой оболочки пищевода, которые обнаруживаются при эндоскопическом исследовании (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$);
 В) на фоне лечения может наблюдаться отсутствие расширения межклеточных пространств и уменьшение содержания эозинофилов в эпителиальном пласте (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$)

Fig. 6. Histological examination of esophageal biopsy specimens from patients with EoE

А) Diffuse eosinophilic infiltration of the stratified squamous esophageal epithelium with the presence of more than 15 eosinophils per high power field ($\times 400$) with the signs of eosinophil degranulation and a noticeable dilatation of the intercellular spaces (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)
 Б) Accumulation of the desquamated cells of the stratified squamous epithelium, among which the clusters of eosinophilic leukocytes are observed. These changes explain the appearance of white plaques on the surface of the esophageal mucosa, detected during endoscopic examination (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)
 В) Normal intercellular spaces and a decrease in the number of eosinophils in the epithelial layer can be observed after treatment (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$)

• В качестве эффективной поддерживающей терапии для сохранения ремиссии заболевания у пациентов с положительным эффектом от инициальной терапии ИПП служит длительное назначение ИПП.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Как правило, при прекращении лекарственной терапии после установления ремиссии ЭоЭ в течение 3–6 месяцев развивается рецидив симптоматики и эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода [43]. Показано, что оптимальной тактикой поддерживающей терапии ЭоЭ служит постепенное

снижение дозы ИПП для поддерживающей терапии до уровня, позволяющего обеспечить безрецидивное течение заболевания [44].

• Системные ГКС не рекомендованы для лечения ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) у детей было продемонстрировано, что преднизолон обладает эквивалентной терапевтической эффективностью в сравнении с топическим ГКС (флутиказон пропионат) при индукции клинической и гистологической ремиссии к 4 неделе от начала

терапии [43]. Тем не менее системные побочные явления (увеличение массы тела, синдром Иценко — Кушинга и др.) наблюдались у 40 % пациентов, принимавших преднизолон [43]. Таким образом, назначение системных ГКС при ЭоЭ не сопряжено с улучшением терапевтического эффекта, но провоцирует развитие ряда клинически значимых побочных явлений.

- Применение топических ГКС эффективно для достижения ремиссии у пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Результаты РКИ, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах, продемонстрировали эффективность этой группы препаратов для достижения гистологической ремиссии ЭоЭ [46–49]. При этом влияние топических ГКС на клинические симптомы ЭоЭ неоднозначно. Так, 2 метаанализа не продемонстрировали статистически достоверного тренда к регрессу симптомов заболевания по сравнению с плацебо [48, 49].

Дозы топических стероидов при ЭоЭ в разных возрастных группах представлены в таблице 1 [43].

Проведенные к настоящему времени исследования позволяют заключить, что топические ГКС обладают хорошим профилем безопасности при лечении ЭоЭ. Наиболее частым побочным явлением был кандидоз пищевода, который проявляется примерно у 10 % пациентов [3].

- Долгосрочное назначение топических стероидов эффективно для поддержания ремиссии заболевания у части пациентов, у которых топические стероиды ранее привели к индукции ремиссии.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Клинические исследования демонстрируют эффективность и безопасность поддерживающей терапии топическими стероидами [50–52], в том числе и в течение пятилетнего периода [51]. Вместе с тем уменьшение дозы препарата при длительной терапии может привести к снижению ее эффективности [52].

3.2. Хирургическое лечение

- Эндоскопическая дилатация показана пациентам с сужением пищевода.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1).

Комментарии: Эндоскопическая дилатация уменьшает проявления дисфагии примерно у 75 % пациентов с сужением просвета пищевода на фоне ЭоЭ, однако не оказывает влияния на течение воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [3]. Эффективность эндоскопической дилатации пищевода у пациентов с ЭоЭ преимущественно изучалась в ретроспективных и одноцентровых исследованиях, результаты которых были обобщены в метаанализе, включившем в себя 9 работ (525 взрослых пациентов). Клинически значимое улучшение было зафиксировано у 75 % (95 % ДИ: 58–93 %) пациентов [53]. Эндоскопическая дилатация является безопасной процедурой, риск перфорации пищевода не превышает 1 %, при ее проведении не было отмечено летальных исходов [53].

3.3. Иное лечение

- Эмпирическое применение элиминационных диет эффективно у большинства пациентов с ЭоЭ.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: С учетом низкой чувствительности и специфичности кожных проб для идентификации пищевых аллергенов при ЭоЭ было предложено эмпирическое назначение элиминационной диеты с исключением 6 групп продуктов, наиболее часто вызывавших пищевую аллергию (коровье молоко, пшеница, яйца, соя, орехи, рыба и морепродукты) [54]. Метаанализ, обобщивший результаты 7 исследований, подтвердил высокую эффективность рассматриваемой тактики диетотерапии в рамках индукции гистологической ремиссии ЭоЭ как во взрослой, так и в педиатрической популяции (частота ремиссии 72 %; 95 % ДИ 66–78 %) [55].

Помимо рассмотренной выше 6-компонентной элиминационной диеты в клинической практике изучены менее строгие варианты диет, в частности 4-компонентная элиминационная диета (с исключением коровьего молока, яиц, пшеницы, бобовых), которая привела к ремиссии в 54 % случаев, а также 2-компонентная элиминационная диета (с исключением животного молока и глютенсодержащих круп), которая позволила достигнуть ремиссии в 40 % случаев [56, 57].

- Длительное исключение пищевых продуктов — триггеров ЭоЭ может привести к клиниче-

Таблица 1. Дозы топических ГКС при ЭоЭ в разных возрастных группах

Table 1. Dosage of topical corticosteroids for EoE patients of various age groups

Препарат (индукция ремиссии)	Возраст и дозы
Флутиказон (впрыск-глоток)	Взрослые: 440–880 мкг дважды в день. Дети: 88–440 мкг от 2 до 4 раз в день (до максимальной взрослой дозы)
Будесонид (густая суспензия)	Взрослые и дети старше 10 лет — 2 мг в день. Дети моложе 10 лет — 1 мг в день

ской и гистологической ремиссии без применения медикаментозной терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: В 2 исследованиях, проведенных во взрослой популяции больных ЭоЭ, достигших ремиссии, соблюдение элиминационной диеты позволяло поддерживать клиническую и гистологическую ремиссию в течение 3-летнего периода наблюдения [58, 59]. Аналогичные результаты были достигнуты у детей при проспективном 4-летнем наблюдении [60].

4. Реабилитация

Методы реабилитации при ЭоЭ не разработаны.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика ЭоЭ не разработана. Хроническое прогрессирующее течение ЭоЭ делает необходимым наблюдение у специалиста-гастроэнтеролога с проведением ЭГДС и биопсии минимум 1 раз в год.

6. Дополнительная информация, влияющая на исход ЭоЭ

Выраженность и наличие клинических симптомов ЭоЭ не коррелирует с гистологической активностью заболевания [61]. Таким образом, гистологическая оценка биоптатов слизистой оболочки пищевода остается необходимым инструментом для мониторинга активности заболевания в динамике [3, 20].

7. Организация медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации: нарастание дисфагии следует расценивать как основание для плановой госпитализации.

Показания для экстренной госпитализации: острая обтурационная дисфагия (эпизод вклине-

ния пищи в пищевод) служит показанием для экстренной госпитализации и проведения немедленной ЭГДС.

Показания к выписке пациента из стационара: купирование клинических симптомов, в первую очередь, дисфагии служит показанием к выписке пациента из стационара.

Приложение А2. Методология разработки рекомендаций

Целевая аудитория данных рекомендаций:

Врач-терапевт
Врач общей практики (семейный врач)
Врач-гастроэнтеролог
Врач-педиатр
Врач-эндоскопист

Методические рекомендации по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций

Оценку достоверности доказательств и убедительности рекомендаций проводили в соответствии с едиными шкалами по оценке УДД и УУР в РФ, описанными в «Методических рекомендациях по оценке достоверности доказательств и убедительности рекомендаций» ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России.

Определение итогового УУР проводили в два этапа: на первом этапе УУР определяли на основании методологического качества и согласованности результатов КИ, на основании которых оценивался УДД (табл. П1 и П2)

На втором этапе проводили конвертацию шкалы УУР на основании методологического качества клинических исследований, согласованности результатов клинических исследований, на основании которых оценивался УДД. Комбинации УДД и УУР для определения итогового УУР лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учета важности исходов) представлены в таблице П3.

Порядок обновления клинических рекомендаций

Обновление данных рекомендаций будет проводиться 1 раз в 3 года.

Таблица П1. Шкала определения УДД для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств

УДД	Определение
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П2. Уровни УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств (без учета важности исходов)

УУР	Определение
A	Однозначная (сильная) рекомендация (все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Неоднозначная (условная) рекомендация (не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Низкая (слабая) рекомендация — отсутствие доказательств надлежащего качества (все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Таблица П3. Комбинации УДД и УУР для лечебных, профилактических вмешательств и реабилитационных мероприятий (без учета важности исходов)

УДД	Критерии определения УУР	Итоговый УУР
1 = Наиболее достоверные доказательства: систематические обзоры РКИ с применением метаанализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
2 = Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением метаанализа	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
3 = Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования	Одновременное выполнение двух условий: 1. Все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам являются согласованными*	A
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	B
	Выполнение хотя бы одного из условий: 1. Все исследования имеют низкое методологическое качество. 2. Выводы исследований по интересующим исходам не являются согласованными	C
4 = Несравнимые исследования, описание клинического случая или серии случаев		C
5 = Наименее достоверные доказательства: имеется лишь обоснование механизма действия (доклинические исследования) или мнение экспертов		C

Литература / References

1. Трухманов А.С., Ивашкина Н.Ю. Эозинофильный эзофагит. В кн. Ивашкин В.Т. (ред.) Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. 2-е изд. М.: Литерра, 2011. С. 267–9 [Trukhmanov A.S., Ivashkina N.Yu. Eosinophilic esophagitis. In: Ivashkin V.T. (ed.) Rational pharmacotherapy of digestive system diseases. 2nd ed. Moscow: Literra, 2011. P. 267–9 (In Rus.)].
2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В. и др. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол. 2012;22(1):71–81 [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Ivanova E.V. et al. Eosinophilic esophagitis: A literature review and the description of the authors' experience. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012;22(1):71–81 (In Rus.)].
3. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias A. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. United European Gastroenterol J. 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
4. Dellon E.S., Gonsalves N., Hirano I. et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2013;108:679–92.
5. Cianferoni A., Spergel J.M., Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;9(12):1501–10. DOI: 10.1586/17474124.2015.1094372
6. Hill D.A., Spergel J.M. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2016;16(2):9. DOI: 10.1007/s11882-015-0592-3
7. Spergel J.M. New genetic links in eosinophilic esophagitis. Genome Med. 2010;2(9):60.
8. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018;154(2):319–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
9. Параскевова А.В., Шелковникова И.И., Лапина Т.Л., Трухманов А.С. и др. Пациент 68 лет и пациентка 52 лет с эозинофильной инфильтрацией пищевода. Рос журн гастроэнт гепатол колопроктол 2017;27(4):62–74 [Paraskevova A.V., Shelkovnikova I.I., Lapina T.L., Trukhmanov A.S. et al. Two cases of eosinophilic infiltration of the esophagus: 68 year-old male and 52 year-old female patients. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol. 2017;27(4):62–74 (In Rus.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-62-74
10. Dellon E.S. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. Gastroenterol Clin North Am. 2014;43:201–18.
11. Prasad G.A., Alexander J.A., Schleck C.D. et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1055–61.
12. Kapel R.C., Miller J.K., Torres C. et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. Gastroenterology. 2008;134:1316–21.
13. 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;42:407–14.
14. van Rhijn B.D., Verheij J., Smout A.J. et al. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. Neurogastroenterol Motil. 2013;25:47–52.
15. Arias A., Perez-Martinez I., Tenias J.M. 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.
16. González-Cervera J., Arias A., Redondo-González O. et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. Ann Allergy Asth Immunol. 2017;118(5):582–90.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2017.02.006
17. Remedios M., Campbell C., Jones D.M. et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. Gastrointest Endosc. 2006;63:3–12.
18. Croese J., Fairley S.K., Masson J.W. et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. Gastrointest Endosc. 2003;58:516–22.
19. Spergel J.M., Brown-Whitehorn T.F., Beausoleil J.L. et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48:30–6.
20. Dellon E.S., Speck O., Woodward K. et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. Mod Pathol. 2015;28:383–90.
21. 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;105:1015–23.
22. Dellon E.S., Liacouras C.A., Molina-Infante J., Furuta G.T. et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018;155(4):1022–33.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009
23. Lucendo A.J., Arias A., Tenias J.M. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;113(6):624–9. DOI: 10.1016/j.anai.2014.08.004
24. Schlag C., Miehleke S., Heiseke A., Brockow K. et al. Peripheral blood eosinophils and other non-invasive biomarkers can monitor treatment response in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Nov;42(9):1122–30. DOI: 10.1111/apt.13386
25. Hines B.T., Rank M.A., Wright B.L., Marks L.A. et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: A systematic review. Ann Allergy Asthma Immunol. 2018;121(2):218–28. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.005
26. Pelz B.J., Wechsler J.B., Amsden K., Johnson K. et al. IgE-associated food allergy alters the presentation of pediatric eosinophilic esophagitis. Clin Exp Allergy. 2016;46(11):1431–40.
27. Hirano I., Moy N., Heckman M.G. et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013;62:489–95.
28. Kim H.P., Vance R.B., Shaheen N.J. et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10:988–96.
29. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. Dig Dis. 2014;32(1–2):78–83.
30. Liacouras C.A., Spergel J.M., Ruchelli E. et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3:1198–206.
31. Saffari H., Peterson K.A., Fang J.C. et al. Patchy eosinophil distributions in an esophagectomy specimen from a patient with eosinophilic esophagitis: Implications for endoscopic biopsy. J Allergy Clin Immunol. 2012;130:798–800.
32. Nielsen J.A., Lager D.J., Lewin M. et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. Am J Gastroenterol. 2014;109:515–20.
33. Salek J., Clayton F., Vinson L. et al. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1288–95.
34. Dellon E.S., Speck O., Woodward K. et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. Mod Pathol. 2015;28:383–90.
35. Kim H.P., Dellon E.S. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2018 Jun;14(6):358–66.

36. *Saffari H., Hoffman L.H., Peterson K.A. et al.* Electron microscopy elucidates eosinophil degranulation patterns in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1728–34.
37. *Capocelli K.E., Fernando S.D., Menard-Katcher C. et al.* Ultrastructural features of eosinophilic oesophagitis: impact of treatment on desmosomes. *J Clin Pathol.* 2015;68:51–6.
38. *Collins M.H.* Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2014;43:257–68.
39. *Anyane-Yeboah A., Wang W., Kavitt R.T.* The Role of Allergy Testing in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018 Aug;14(8):463–9.
40. *Syed A., Maradey-Romero C., Fass R.* The relationship between eosinophilic esophagitis and esophageal cancer. *Dis Esophagus.* 2017;30(7):1–5. DOI: 10.1093/dote/dox050
41. *Lucendo A.J., 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.
42. *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;9:110–7.
43. *Liacouras C.A., Furuta G.T., Hirano I. et al.* Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3–20.
44. *Gómez-Torrijos E., García-Rodríguez R., Castro-Jiménez A. et al.* The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Feb;43(4):534–40. DOI: 10.1111/apt.13496
45. *Schaefer E.T., Fitzgerald J.F., Molleston J.P. et al.* Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:165–73.
46. *Tan N. Di, Xiao Y.L., Chen M.H.* Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16:431–42.
47. *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.
48. *Murali A.R., Gupta A., Attar B.M. et al.* Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;31:1111–9.
49. *Chuang M.-Y.A., Chinmaratha M.A., Hancock D.G. et al.* Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e82.
50. *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;9:400–9.
51. *Greuter T., Safroneeva E., Bussmann C. et al.* Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-Up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;S1542-3565(18)30598-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.045
52. *Eluri S., Runge T.M., Hansen J. et al.* Diminishing Effectiveness of Long-Term Maintenance Topical Steroid Therapy in PPI Non-Responsive Eosinophilic Esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2017;8(6):e97. DOI: 10.1038/ctg.2017.27
53. *Moawad F.J., Cheatham J.G., DeZee K.J.* Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:713–20.
54. *Kagalwalla A.F., Sentongo T.A., Ritz S. et al.* Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1097–102.
55. *Arias A., Gonzalez-Cervera J., Tenias J.M. et al.* Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.
56. *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;134:1093–99.
57. *Molina-Infante J., Modolell I., Alcedo J. et al.* Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2–4–6 study. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;(Suppl 5):A126.
58. *Gonsalves N., Yang G.-Y., Doerfler B. et al.* Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology.* 2012;142:1451–5.
59. *Lucendo A.J., 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.
60. *Kagalwalla A.F., Shah A., Li B.U.K. 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;53:145–9.
61. *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;150:581–90.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой и директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: igormaev@rambler.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: 0000-0001-6114-564X

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: troukh@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

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

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
ORCID: 0000-0002-4007-7112

Баранская Елена Константиновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: 0000-0001-5635-6100

Пирогов Сергей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии».
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.
ORCID: 0000-0002-8101-2155

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Head of the V.H. Vasilenko Clinic of the Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
ORCID: 0000-0002-6815-6015

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: igormaev@rambler.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: 0000-0001-6114-564X

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: troukh@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0003-3362-2968

Tatyana L. Lapina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.
ORCID: 0000-0002-4007-7112

Elena K. Baranskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ebaranskaya@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), Prof., A.I. Strukov Department of Anatomical Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: atertychnyy@yandex.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2.
ORCID: 0000-0001-5635-6100

Sergey S. Pirogov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Endoscopic Department, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, National Medical Research Radiology Center.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, 2nd Botkinsky prospekt, 3.
ORCID: 0000-0002-8101-2155

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».
Контактная информация: Diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.
ORCID: 0000-0001-7069-2725

Дичева Диана Тодоровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Заборовский Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, зав. кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологи ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова».
Контактная информация: nauka@maluna.ru;
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6, корпус 2.

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: paraskevova.anna@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: 0000-0002-1662-2352

Arkady A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of the Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: arkalshep@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: Diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: 0000-0001-7069-2725

Diana T. Dicheva — Cand. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Andrey V. Zaborovsky — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pharmacology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Natalya Yu. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department of the Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.
Contact information: nauka@maluna.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, building 1.

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Krasnodar Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6, building 2.

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician, Functional Diagnostics Department, V.H. Vasilenko Clinic of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: paraskevova.anna@mail.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: 0000-0002-1662-2352

Поступила: 11.09.2018 Принята 22.11.2018
Received: 11.09.2018 Accepted: 22.11.2018

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author