



ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ. НОВОЕ Т2-ЗАБОЛЕВАНИЕ С ПОРАЖЕНИЕМ ПИЩЕВОДА

Кайбышева В.О.^{1,2}, Федоров Е.Д.^{1,2}, Шаповальянц С.Г.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, (ул. Островитянова 1, Москва, 117997, Россия)

² ГБУЗ «Городская клиническая больница No 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, (ул. Лобачевского, 42, Москва, 119415, Россия)

Кайбышева Валерия Олеговна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, доцент кафедры гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог

Федоров Евгений Дмитриевич, д.м.н., профессор, клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии No2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии, Председатель Российского эндоскопического общества

Шаповальянц Сергей Георгиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии No2 с научно-исследовательской лабораторией хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии

Для переписки:

Кайбышева

Валерия Олеговна

e-mail:

valeriakai@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: представить современные взгляды на эпидемиологию, этиологию, патогенез эозинофильного эзофагита (ЭоЭ).

Основные положения. Эозинофильный эзофагит – хроническое воспалительное иммуно-опосредованное заболевание пищевода в основе патогенеза которого лежит предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа, экспрессирующих при контакте с экзогенными аллергенами чрезвычайно активную группу цитокинов. Высокая концентрация Т2- цитокинов в слизистой оболочке пищевода приводит к эозинофильной инфильтрации стенки пищевода на всем его протяжении (от проксимального до дистального отдела), развитию хронического воспаления в толще эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, развитию субэпителиального фиброза. У пациентов с ЭоЭ часто отмечаются сопутствующие Т2-ассоциированные воспалительные заболевания (бронхиальная астма, ринит, конъюнктивит, поллиноз и др.). Своевременная диагностика и адекватное лечение эозинофильного эзофагита позволяет предотвратить развитие стриктур и других осложнений заболевания.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, атопия, Т-хелперы 2 типа, Т2-воспаление, дисфагия, биологическая терапия, дупилумаб

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Кайбышева В.О., Федоров Е.Д., Шаповальянц С.Г. Эозинофильный эзофагит. Новое Т2-заболевание с поражением пищевода. Клиническая эндоскопия. 2025;67(3):56-66. doi:10.31146/2415-7813-endo-67-3-56-66.



EDN: VXXJZU

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS. A NEW T2-TYPE IMMUNE-MEDIATED INFLAMMATORY DISEASE OF THE ESOPHAGUS

V.O. Kaibysheva^{1,2}, E.D. Fedorov^{1,2}, S.G. Shapovalyants¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation, 1, Ostrovityanova street, Moscow, 117997, Russia

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Saveleyev, Moscow City Health Department, Russian Federation, 42, Lobachevskogo street, Moscow, 119415, Russia

Valeria O. Kaibysheva, MD, PhD, Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy; Associate Professor, Department of Gastroenterology, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation; Gastroenterologist; ORCID: 0000-0003-0114-3700

Yevgeny D. Fedorov, MD, PhD, Professor, Clinical Director of the Department of Endoscopic Surgery, Chief Researcher and Head of the Operative Endoscopy Course, Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy; Chairman of the Russian Endoscopic Society; ORCID: 0000-0002-6036-7061

Sergey G. Shapovalyants, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy; ORCID: 0000-0003-0629-3871

Corresponding author:

Valeria O. Kaibysheva

e-mail:

valeriakai@mail.ru

SUMMARY

Objective. To present current perspectives on the epidemiology, etiology, and pathogenesis of eosinophilic esophagitis (EoE).

Main Points. Eosinophilic esophagitis is a chronic, inflammatory, immune-mediated disease of the esophagus. Its pathogenesis is based on a predisposition to mount an immune response via the activation of type 2 T-helper (Th2) cells, which, upon contact with exogenous allergens, express a highly active group of cytokines. The high concentration of Th2 cytokines in the esophageal mucosa leads to eosinophilic infiltration throughout the entire length of the esophageal wall (from the proximal to the distal segments), the development of chronic inflammation within the epithelium and the lamina propria, and the development of subepithelial fibrosis. Patients with EoE often have concomitant Th2-associated inflammatory diseases (such as bronchial asthma, rhinitis, conjunctivitis, hay fever, etc.). Timely diagnosis and adequate treatment of eosinophilic esophagitis can prevent the development of strictures and other complications of the disease.

Keywords: eosinophilic esophagitis, atopy, type 2 T-helper cells, type 2 inflammation, dysphagia, biologic therapy, dupilumab

Information on conflicts of interest: there is no conflict of interest.

Sponsorship Information: This work was not funded.

For citation: Kaibysheva V.O., Fedorov E.D., Shapovalyants S.G. Eosinophilic esophagitis. A new T2-type immune-mediated inflammatory disease of the esophagus. *Fil'in's Clinical endoscopy*. 2025;67(3):56-66. (in Russ.) doi: 10.31146/2415-7813-endo-67-3-56-66.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое, воспалительное иммуно-опосредованное (T2-типа) заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (более 15 эозинофилов в поле зрения

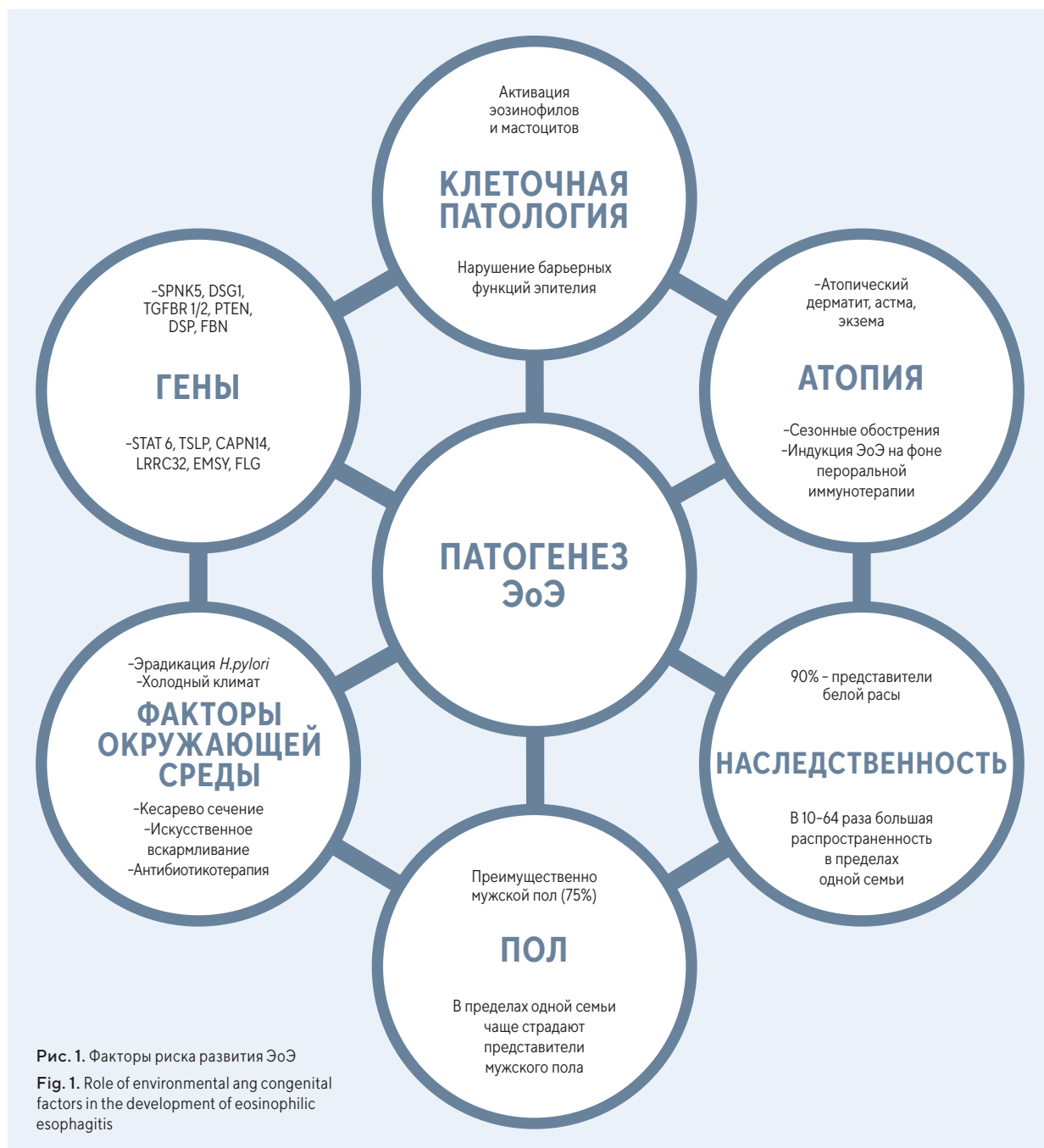
микроскопа высокого разрешения, $\times 400$ (в $0,3 \text{ мм}^2$) или более 60 эозинофилов/ мм^2), развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1, 2].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

За последние десятилетия наблюдается неуклонный рост заболеваемости эозинофильным эзофагитом. И если ранее велись дискуссии о том, что лавинообразное увеличение числа больных ЭоЭ может быть связано с увеличением осведомленности врачей о данной нозологии, ростом оснащенности высококачественным эндоскопическим оборудованием и проведением множественной биопсии из пищевода

(которая раньше не выполнялась), то теперь становится совершенно очевидно, что речь идет об истинном увеличении заболеваемости и распространенности ЭоЭ.

Поданным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2023 г и оценивающего эпидемиологию эозинофильного эзофагита с 1976 по 2022 год, заболеваемость ЭоЭ составляет на сегодняшний день



5,31 заболевших на 100000 человек в год (95% ДИ, 3,98-6,63; число исследований- 27, выборка 42191506 человек) [1].

ЭоЭ страдают преимущественно мужчины (75% больных) белой расы (более 90% больных). ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще в молодом возрасте (средний возраст больных составляет 36-42 года). По меньшей мере у 60% пациентов с ЭоЭ в анамнезе имеются указания на atopические заболевания (бронхиальная астма, пищевая аллергия, atopический дерматит и др.) [2, 3, 4].

ЭоЭ - это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный

прирост распространенности ЭоЭ. В среднем распространенность ЭоЭ составляет 40 случаев на 100000 человек (95% ДИ, 31,10-48,98; число исследований- 20, выборка 30467177 человек) [1].

Факторы риска

Стремительный рост заболеваемости ЭоЭ за последние десятилетия свидетельствует о важной роли изменяющихся факторов внешней среды (наряду с генетическими факторами) в этиологии и патогенезе заболевания (рис. 1).

Что касается генетической предрасположенности к заболеванию - известно, что родственники первой

линии имеют повышенный риск развития ЭоЭ. Так, для родных братьев риск повышен в 64 раза, конкурдантность для монозиготных близнецов составляет 41%. Известно, что ЭоЭ-это полигенное заболевание, а это значит, что характер наследования не подчиняется правилам моногенных аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных или Х-сцепленных заболеваний. Исследования, посвященные поиску полногеномных ассоциаций при ЭоЭ, выявили полиморфизмы в генах, отвечающих за целостность эпителиального барьера в многослойном плоском эпителии и за активность Т2-звена иммунной системы [2].

Распространенность ЭоЭ увеличивается с возрастом и максимальна среди лиц третьего и четвертого десятилетия жизни, резко снижаясь в пожилом возрасте. Необъяснимо низкая распространенность ЭоЭ у лиц более старшего возраста (несмотря на хроническое прогрессирующее и в то же время доброкачественное течение заболевания), подтверждает значение

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время ЭоЭ рассматривается как Т2-ассоциированное воспалительное заболевание, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией, рубцеванием и сужением просвета пищевода, а также его дисфункцией. Патогенез ЭоЭ обусловлен Т2-воспалением на всех стадиях заболевания от отека слизистой и экссудации до формирования стриктур. К факторам, играющим роль в формировании ЭоЭ, относятся [9, 10]:

- генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2 типа;
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода (воспаление, расширение межклеточных пространств, нарушение синтеза белков плотных контактов), способствующее более глубокой пенетрации антигенов в толщу слизистой оболочки;
- сенсибилизация к респираторным и пищевым аллергенам.

С учетом накопленных на сегодняшний день данных, этиопатогенез ЭоЭ представляется следующим образом (рис. 2): при воздействии респираторных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью к атопии и/или нарушением эпителиального барьера происходит высвобождение эпителиальных цитокинов (аларминов) тимического стромального лимфопоэтина (TSLP), ИЛ-25, ИЛ-33, которые приводят к усилению функций антигенпрезентирующих клеток [2, 9, 10].

Антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и мастоциты) поглощают антиген, процессируют его и в условиях генетически-обусловленной гиперэкспрессии TSLP синтезируют цитокины,

изменившихся за последние 40-50 лет условий внешней среды, экологических факторов в этиологии и патогенезе заболевания.

Одной из самых популярных точек зрения, объясняющих растущую распространенность ЭоЭ, является т.н. «гигиеническая гипотеза», гласящая о том, что тенденция к повсеместной чистоте и стерильности, применение дезинфектантов, средств гигиены с добавлением антибактериальных препаратов привели к нарушению естественной антигенной стимуляции иммунной системы детей, что стало причиной снижения иммунной толерантности, увеличения распространенности аутоиммунных и аллергических заболеваний.

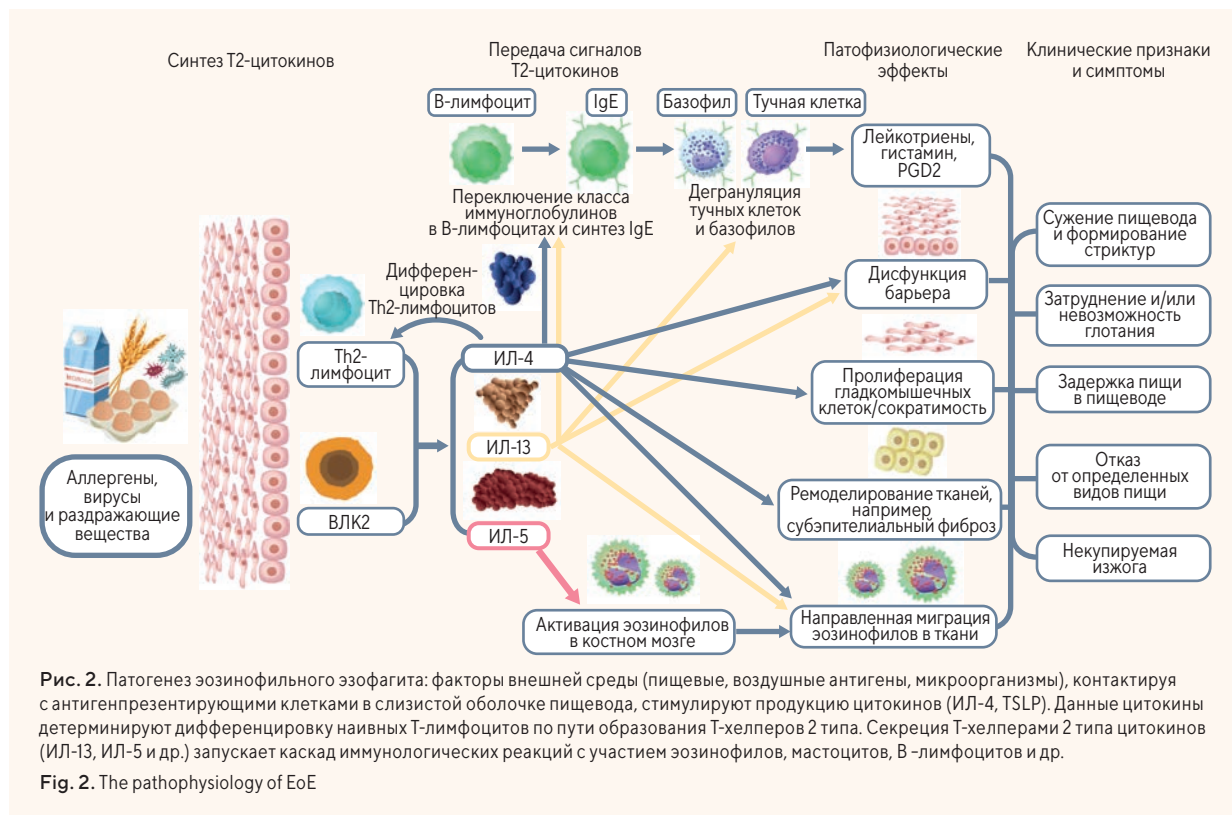
Другими факторами, вероятно способствующими развитию ЭоЭ, признаются: загрязнение воздуха, повсеместное использование антибиотиков, массовая эрадикация *H. pylori*, герпетическая и микоплазменная инфекции и др. [5-8].

детерминирующие дифференцировку наивных Т-лимфоцитов-хелперов (Th0) по пути преимущественного образования Т-хелперов 2 типа. Т-хелперы 2 типа начинают продуцировать чрезвычайно активную группу провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9), которые воздействуя на эпителиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки пищевода вызывают в них гиперэкспрессию генов CCL26, CAPN14, POSTN. Наряду с этим в процесс вовлекаются звенья врожденного иммунитета – врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ВЛК2). Данные клетки продуцируют аналогичный спектр цитокинов, за исключением ИЛ-4.

Перечисленные выше цитокины играют ключевую роль в развитии Т2- воспаления при ЭоЭ: их уровень коррелирует со степенью эозинофилии слизистой пищевода. ИЛ-5 является важным фактором, обуславливающим выживаемость и увеличение продолжительности жизни эозинофилов, а также, как и ИЛ-4 и ИЛ-13, способствует миграции эозинофилов в ткани. Известно, что ИЛ-13, оказывая влияние на эпителиальные клетки, приводит к увеличению синтеза эотаксина 3, который является эозинофил-активирующим хемокином, и периостина [9, 10].

ИЛ-13 приводит к гиперплазии базальных клеток, отложению коллагена, ремоделированию тканей пищевода, повреждению эпителиального барьера за счет снижения экспрессии десмосомального протеина- десмоглеина.

Высокая концентрация цитокинов и хемоаттрактантов в слизистой оболочке пищевода приводит к эозинофильной и мастоцитарной инфильтрации стенки пищевода на всем его протяжении (от проксимального до дистального отделов). В толще тканей пищевода эозинофилы дегранулируют, высвобождая агрессивное содержимое своих цитоплазматических гранул



(главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин). Протеолитические ферменты эозинофилов оказывают выраженное деструктивное действие на эпителий и собственную пластинку слизистой оболочки пищевода, подслизистый слой, что в свою очередь запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, -3, -4, -5, -13 [2, 9, 10].

Кроме активизации эозинофильного воспаления, цитокины Т-хелперов 2 типа осуществляют стимуляцию В-лимфоцитов, которые, преобразуясь в плазматические клетки, начинают активно синтезировать антитела против антигена-триггера. Важно, что ИЛ-4 играет роль в переключении синтеза антител на изотип Ig E. IgE, синтезированные плазматическими клетками, фиксируются на высокоаффинных рецепторах FcεRI на мембране тучных клеток. В случае повторного контакта слизистой оболочки пищевода с пищевым антигеном

антитела связываются с ним и приобретают способность взаимодействовать с Fc-рецепторами на поверхности мастоцитов (тучных клеток). Активация Fc-рецепторов приводит к дегрануляции мастоцитов и высвобождению различных медиаторов воспаления, в частности гистамина, ИЛ-8, лейкотриенов и фактора некроза опухоли-α (ФНОα), вызывающих хемотаксис эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов в очаг воспаления.

Массивное повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода иммунокомпетентными клетками постепенно приводит к вовлечению в процесс фибробластов, миоцитов и эндотелиоцитов, развитию гиперплазии базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активации фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что обуславливает потерю эластичности соединительной и мышечной ткани, ремоделированию стенки пищевода, развитию стриктур (рис. 2) [9, 10].

РОЛЬ ПИЩЕВЫХ И ВОЗДУШНЫХ АНТИГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭОЭ

Пищевые продукты являются триггером развития ЭоЭ, а применение элиминационных и элементных диет лежит в основе терапии ЭоЭ, приводя к ремиссии заболевания у значительной доли больных. Тем не менее, остается загадкой, почему продукты, веками употреблявшиеся человеком в пищу, стали приводить к развитию ЭоЭ лишь около 30 лет назад. Считается, что это связано с внедрением особых технологий в сельскохозяйственные процессы (применение антибиотиков,

гормональных препаратов и специальных синтетических кормов при выращивании животных), с промышленными особенностями заготовки, хранения и упаковки пищевых продуктов, с добавлением консервантов [10, 11, 12].

Существует много фактов, свидетельствующих, что среди внешне-средовых триггеров ЭоЭ ведущую роль играют аллергены, индуцирующие Т2-тип иммунных реакций. Специфическое аллергологическое

обследование с использованием кожного тестирования и определения аллерген-специфических IgE выявило сенсibilизацию у 75–80% пациентов с ЭоЭ, что превышает общепопуляционные показатели в три раза. Среди сопутствующих заболеваний у больных с ЭоЭ часто регистрируются аллергический ринит у 40–80% больных, бронхиальная астма – у 14–75%, атопический дерматит и экзема – у 4–60% пациентов. Нередко в анамнезе больных ЭоЭ отмечаются оральный аллергический синдром как проявление перекрестной пыльцевой/пищевой аллергии и клинические симптомы IgE-опосредованной пищевой сенсibilизации [11–14].

Несмотря на высокую коморбидность ЭоЭ и IgE-зависимых атопических заболеваний (таких, как IgE-опосредованная пищевая аллергия), данные

свидетельствуют о том, что IgE не играет прямой роли в патогенезе ЭоЭ. Иммунологические анализы для количественного определения уровня IgE, специфических к определенным пищевым продуктам, и результаты кожных прик-тестов не имеют прогностической ценности для выявления истинных пищевых триггеров ЭоЭ. Кроме того, аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) с пероральным введением аллергенов, применяемая для десенсibilизации у пациентов с IgE-опосредованной пищевой аллергией, может вызывать развитие ЭоЭ у 2–5% пациентов на фоне ремиссии проявлений исходной IgE-опосредованной аллергии. В животных моделях у мышей с дефицитом В-клеток ЭоЭ развивался даже в отсутствии продукции IgE [9, 10].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ЭоЭ является медленно – прогрессирующим заболеванием, в связи с чем характер и выраженность жалоб значительно отличаются в зависимости от возраста больного и длительности анамнеза (табл. 1). Симптомы у детей раннего возраста неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной

пищи (морепродукты, яйца, орехи и др.), боли в животе, отставание в физическом развитии (редко) [11, 12, 13].

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

Табл. 1. Симптомы ЭоЭ у детей и взрослых

Tab. 1. Symptoms of EoE in children and adults

Состояние	Симптомы у детей первых лет жизни	Симптомы у детей дошкольного и школьного возраста	Симптомы у подростков/взрослых
Нарушение проглатывания пищи	Поперхивание при кормлении, повторные срыгивания	Дисфагия	Дисфагия
Эпизоды вклинения пищи в пищевод	Редко	Часто	Часто
Дополнительные симптомы	Рвота, вздутие живота, боли в животе	Боль в животе/груди/горле, тошнота, рвота, изжога	Упорная изжога, ощущение кома в горле
Психо-эмоциональное состояние	Беспокойный сон	Беспокойный сон	Не меняется, но может развиваться страхи и фобии приема некоторых продуктов, нахождения в обществе
Пищевое поведение	Отказ от приема пищи	Снижение аппетита, избирательный подход к еде, длительное пережевывание пищи, обильное питье во время еды, отказ от пищи	Исключение из рациона твердых и объемных продуктов, измельчение пищи на маленькие кусочки
Физическое развитие	От отсутствия набора веса до дефицита массы и развития белково-энергетической недостаточности, возникает необходимость госпитализации для коррекции питания	Наблюдается дефицит массы тела, вплоть до белково-энергетической и витаминной недостаточности, быстро компенсируется за счет назначения специальных смесей	Колебания веса небольшие и не критичные, физическое развитие не страдает.

Взрослые пациенты страдают от симптомов, свидетельствующих о прогрессирующем сужении просвета пищевода: дисфагия, загрудинные боли и эпизоды вклинения пищи в пищевод. Описаны также случаи спонтанного разрыва пищевода, возникшие у больных ЭоЭ на фоне обтурации пищевым комком (синдром Бурхава).

Дисфагия у больных ЭоЭ может возникать остро (при застревании пищевого комка твердой консистенции)

или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение.

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 [12].

Характерные изменения в объективном статусе пациента с ЭоЭ отсутствуют. Однако, при внимательном физикальном обследовании могут быть обнаружены дефицит питания, отставание в физическом развитии, наличие признаков атопических

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ЭоЭ базируется на выявлении совокупности клинических симптомов заболевания (дисфагия, загрудинные боли и эпизоды вклинивания пищи в пищевод), данных эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) и результатов патоморфологического исследования биоптатов из пищевода (эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода – более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). В связи с тем, что клинические симптомы ЭоЭ на начальных этапах заболевания крайне неспецифичны (изжога, одинофагия, боли в эпигастрии, тошнота) и могут наблюдаться при множестве других нозологий, то в основе своевременной диагностики заболевания лежит ЭГДС с патоморфологическим исследованием биоптатов (рис. 3).

Согласно современным представлениям, выделяют основные и дополнительные эндоскопические признаки ЭоЭ [15, 16]. К главным признакам отнесены отек слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продольные борозды, множественные концентрические сужения пищевода (кольца) и стриктуры пищевода (рис. 4). Вышеперечисленные признаки эозинофильного эзофагита были объединены в 2013 г профессором

заболеваний кожи, пищевой аллергии, заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма). Несмотря на поражение слизистой оболочки пищевода изменения слизистой оболочки полости рта отсутствуют [12].

Hirano I. с соавторами [15] в эндоскопическую оценочную шкалу под названием EREFS (Exudates – экссудат, Rings – кольца, Edema – отек, Furrows – борозды, Strictures – стриктуры).

Примерно у 10–25% пациентов с эозинофильным эзофагитом при эндоскопии пищевода видимых изменений просвета, стенки и слизистой оболочки пищевода вообще не определяется.

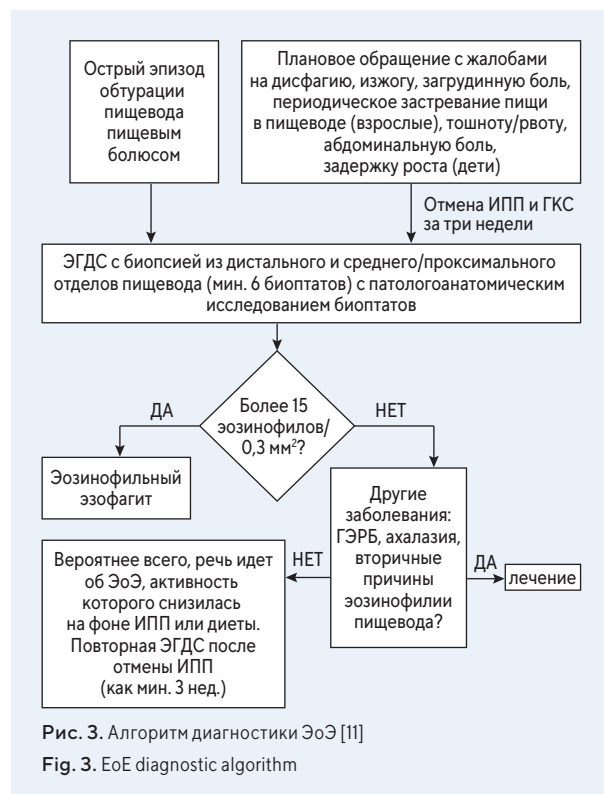
К сожалению, вышеперечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными только для ЭоЭ, поскольку встречаются и при других заболеваниях пищевода, в связи с чем эндоскопическое исследование не может служить единственным критерием установления диагноза ЭоЭ без патологоанатомического исследования биоптатов из пищевода.

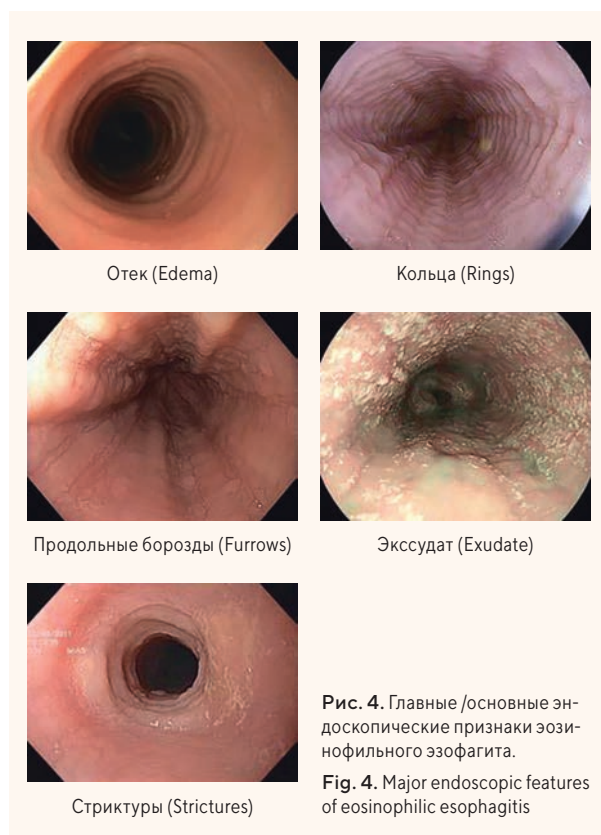
Согласно современным консенсусным документам всем больным с подозрением на ЭоЭ при проведении ЭГДС должна быть выполнена множественная биопсия. Для получения корректных патоморфологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6–8 участках из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода, предпочтительно из наиболее измененных участков слизистой оболочки (белый экссудат, линейные продольные борозды). Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки (для оценки степени подслизистого фиброза) [11, 17].

Нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ имеет место по разным данным у 10%–25% больных, поэтому биопсия должна производиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки пищевода при визуальном осмотре.

Важно помнить, что перед проведением диагностической ЭГДС с биопсией необходимо (если позволяет состояние) отменить ИПП и глюкокортикостероиды как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования для предотвращения ложноотрицательных результатов гистологического исследования. У пациентов, получающих лечение антисекреторными препаратами или глюкокортикостероидами, число эозинофилов может быть повышено незначительно или вовсе не превышать норму (5 эозинофилов в поле зрения) [11].

Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа при большом увеличении – 15 и более (или ≥ 60 эозинофилов на 1 мм^2) (рис. 5). Значительная интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация приводит к формированию эозинофильных абсцессов – скоплений из 4 и более эозинофилов в расширенных





межклеточных пространствах, а также к наплыву эозинофилов на поверхности, что, как правило, сопровождается повреждением поверхностного слоя многослойного плоского эпителия. Характерен интерстициальный отек, удлинение сосочков многослойного плоского эпителия, базальноклеточная гиперплазия и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки. Иногда в гистопрепаратах выявляется

дискератоз. Кроме эозинофилов, в составе воспалительного инфильтрата при ЭоЭ выявляются тучные клетки и лимфоциты.

Важно помнить, что обнаружение эозинофилов в слизистой оболочке пищевода при гистологическом исследовании не всегда однозначно свидетельствует об ЭоЭ. Существует большое разнообразие заболеваний, протекающих с эзофагеальной эозинофилией: ГЭРБ, эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, лучевой и инфекционный эзофагит (грибковые и паразитарные инфекции), гиперэозинофильный синдром, лекарственный эзофагит, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли.

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

Кроме ЭГДС в диагностике ЭоЭ могут использоваться данные рентгеноскопии, эндосонографии, манометрии пищевода.

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием

Рентгенконтрастное исследование пищевода в диагностике ЭоЭ является дополнительным методом, позволяющим с высокой точностью выявить проксимальные и дистальные стриктуры пищевода, оценить их протяженность, диаметр пищевода в месте сужения, принять решение о необходимости дилатации или бужирования (рис. 6).



Рис. 5. Патоморфологическая картина ЭоЭ: массивная интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами с их дегрануляцией (желтая стрелка), субэпителиальный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 5. EoE histological features: massive intraepithelial infiltration with eosinophils, accompanied by degranulation of eosinophils (yellow arrow), lamina propria fibrosis, H&E stain, $\times 400$

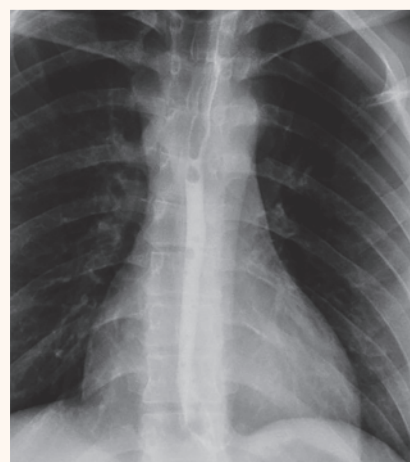


Рис. 6. Рентгеноскопия пищевода с контрастом: «узкокалиберный» пищевод (диаметр пищевода не превышает 9-10 мм на всем протяжении)

Fig. 6. Barium esophagogram shows narrow caliber esophagus from the upper to the lower esophagus in EoE patient.

Манометрия пищевода

При исследовании двигательной функции пищевода у больных с ЭоЭ выявляются следующие нарушения моторики: неэффективная моторика, отсутствие перистальтики, эзофагоспазм, тотальное повышение внутрипищеводного давления, обструкция пищеводно-желудочного соединения (рис. 7).

Однако, данные изменения выявляются не более, чем у трети больных ЭоЭ, крайне разнообразны и неспецифичны, как правило не коррелируют с активностью воспаления и выраженностью клинической картины. В то же время ряд публикаций утверждает, что с увеличением длительности анамнеза заболевания и развитием фиброза стенки моторные изменения выявляются чаще, что еще раз подчеркивает

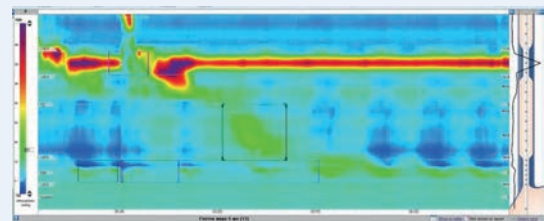


Рис. 7. Манометрия пищевода: неэффективная моторика пищевода у пациента с тяжелыми фибростенотическими изменениями стенки пищевода при ЭоЭ

Fig. 7. High resolution manometry in EoE patient: ineffective esophageal motility

необходимость своевременной диагностики и начала лечения [12].

ЛЕЧЕНИЕ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

Целями терапии ЭоЭ являются достижение клинической (купирование симптомов ЭоЭ) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода).

После достижения ремиссии лечение не должно прекращаться с целью поддержания ремиссии и предотвращения рецидива симптомов и осложнений.

Под гистологической ремиссией ЭоЭ подразумевают разрешение эозинофильного воспаления (5–15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (в $0,3 \text{ мм}^2$) или менее 60 эозинофилов в 1 мм^2). Под полной гистологической ремиссией понимают уменьшение количества

эозинофилов < 5 в поле зрения при большом увеличении (или в $0,3 \text{ мм}^2$), что соответствует полю зрения при большом увеличении).

Диетические ограничения, ингибиторы протонной помпы (ИПП) и топические стероиды являются терапией первой линии в лечении пациентов с ЭоЭ (рис. 8). Решение о выборе метода лечения рекомендовано принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны альтернативных методов лечения (ИПП, топическая глюкокортикоидная терапия, эмпирическая диета). Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении

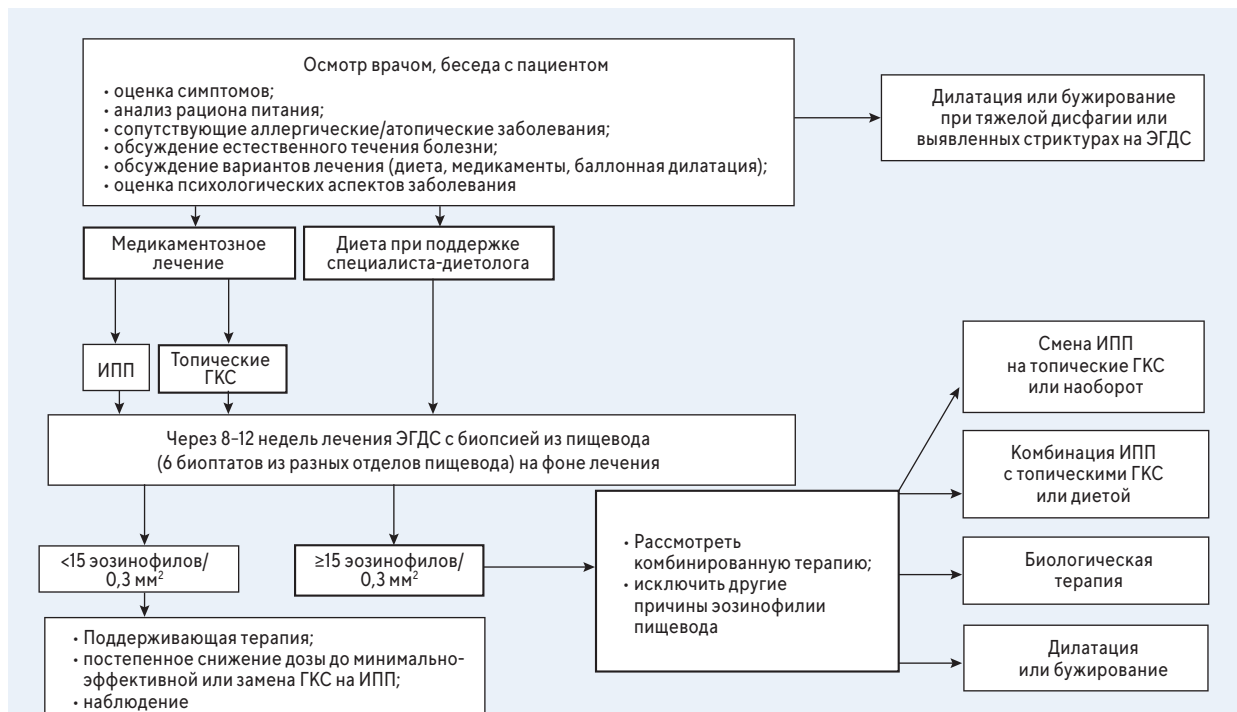


Рис. 8. Алгоритм терапии ЭоЭ

Fig. 8. Algorithm of EoE therapy

побочных эффектов и проч.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПП не исключает эффективности топических стероидов или диеты и наоборот.

До 50% больных с ЭоЭ отвечают на терапию ИПП установлением 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 топической глюкокортикоидной терапией), безопасностью [11].

Топическая глюкокортикоидная терапия 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 как монотерапия, скорее всего будут неэффективны [11].

Биологические таргетные препараты также показали высокую эффективность и безопасность в купировании эозинофилии пищевода, однако на сегодняшний день официально одобрен для лечения ЭоЭ

(в том числе и в Российской Федерации) только дупилумаб. Дупилумаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к субъединице альфа рецептора IL-4Rα – общей для ИЛ-4 и ИЛ-13. Препараты моноклональных антител, используемые для лечения воспалительных заболеваний кишечника (ингибиторы фактора некроза опухоли альфа), моноклональные антитела к IgE (омализумаб), моноклональные антитела к ИЛ-5 (меполизумаб, реслизумаб), моноклональные антитела к рецептору ИЛ-5Rα (бенрализумаб) для лечения ЭоЭ не рекомендованы в связи с недостаточной эффективностью [11].

Эндоскопическая дилатация пищевода должна проводиться пациентам с тяжелой дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод независимо от типа применяемой базисной терапии [18, 19, 20].

Всем пациентам с установленным диагнозом «эозинофильный эзофагит» рекомендуется проведение терапии как можно в более ранние сроки с целью предотвращения развития осложнений (стриктуры), требующих эндоскопического лечения. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что отсутствие терапии после манифестации заболевания длительностью 2 года, приводит к развитию стриктур пищевода у 17%–19% больных, начало лечения через 20 лет после появления первых симптомов осложняется стриктурами у 71% пациентов. В то же время своевременное начало лечения позволяет предотвратить развитие фиброstenотических изменений в стенке пищевода [4, 21].

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Hahn J.W., Lee K., Shin J.I., Cho S.H., Turner S., Shin J.U., et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976–2022: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Dec;21(13):3270–3284.e77. doi: 10.1016/j.cgh.2023.06.005.
- Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M., Nikonov E.L., Shapoval'yants S.G. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(2):50–72. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2019802150. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):5072. doi: 10.17116/dokgastro2019802150.
- Arias Á., Pérez-Martínez I., Tenías J.M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Jan;43(1):3–15. doi: 10.1111/apt.13441.
- Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–332. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.06.
- Jensen E.T., Kuhl J., Martin L.J., Rothenberg M.E., Dellon E.S. Prenatal, antenatal, and early life factors are associated with risk of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2016;150:135–136. doi: 10.1016/S0016-5085(16)30555-8.
- Slæ M., Persad R., Leung A.J., Gabr R., Brocks D., Huynh H.Q. Role of Environmental Factors in the Development of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60:3364–72. doi: 10.1007/s10620-015-3740-7.
- Ayaki M., Manabe N., Fujita M. et al. Prevalence of Autoimmune Disease in Patients with Eosinophilic Esophagitis: A Cross-sectional Study of Three Hospitals in Japan. *Intern Med*. 2021 Nov 15;60(22):3525–3531. doi: 10.2169/internalmedicine.7389-21.
- Peterson K., Firszt R., Fang J., Wong J., Smith K.R., Brady K.A. Risk of Autoimmunity in EoE and Families: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:926–32. doi: 10.1038/ajg.2016.185.
- O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., Gupta S.K., Spergel J.M., Furuta G.T., Rothenberg M.E. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):333–345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065.
- Zhernov Y.V., Vysochanskaya S.O., Sukhov V.A. et al. Molecular Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 7;22(24):13183. doi: 10.3390/ijms222413183.
- Dhar A., Haboubi H.N., Attwood S.E. et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022 Aug;71(8):1459–1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326.
- Kaibysheva V.O., Mikhaleva L.M. Eosinophilic esophagitis. Moscow. Media Sphere. 2021, 104 P. (In Russ.) Кайбышева В.О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит. М.: Издательство «МедиаСфера». – 2021. – С. 104.
- Kaibysheva V.O., Kashin S.V., Mikhaleva L.M. et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations.

- Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2019;8(1):58–83. doi: 10.17116/dokgastro2019801158.
- Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и соавт. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология*. 2019;8(1):58–83. doi: 10.17116/dokgastro2019801158.
14. Wilson B.E., Sacta M.A., Wright B.L., Spergel J., Wolfset N. The Relationship Between Eosinophilic Esophagitis and Immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2024 May;44(2):281–291. doi: 10.1016/j.iac.2024.01.001.
 15. Hirano I., Moy N., Heckman M.G., Thomas C.S., Gonsalves N., Achem S.R. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489–95. doi: 10.1136/gut-jnl-2011-301817.
 16. Abe Y., Sasaki Y., Yagi M. et al. Endoscopic Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis: Basics and Recent Advances. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 16;12(12):3202. doi: 10.3390/diagnostics12123202.
 17. Aceves S.S., Alexander J.A., Baron T.H. et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc*. 2022 Oct;96(4):576–592.e1. doi: 10.1016/j.gie.2022.05.013.
 18. Moawad F.J., Molina-Infante J., Lucendo A.J., Cantrell S.E., Tmanova L., Douglas K.M. Systematic review with meta-analysis: endoscopic dilation is highly effective and safe in children and adults with eosinophilic oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2017;46(2):96–105. doi:10.1111/apt.14123.
 19. Dougherty M., Runge T.M., Eluri S., Dellon E.S. Esophageal dilation with either bougie or balloon technique as a treatment for eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2017;86(4):581–591.e3. doi: 10.1016/j.gie.2017.04.028.
 20. Schoepfer A.M., Gonsalves N., Bussmann C. et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *American Journal of Gastroenterology*. 2010;105(5):1062–1070. doi: 10.1038/ajg.2009.657.
 21. Shaheen N.J., Mukkada V., Eichinger C.S., Schofield H., Todorova L., Falk G.W. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus*. 2018 Aug 1;31(8):doy015. doi: 10.1093/dote/doy015.