

Клинические рекомендации
Эозинофильный эзофагит

Кодирование по Международной K20
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: Взрослые, дети

Год утверждения: 20_

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское научное медицинское общество терапевтов**
- **Союз педиатров России**
- **Ассоциация "Эндоскопическое общество "РЭндО"**
- **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**
- **Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России**
- **Российское общество патологоанатомов**

Оглавление

Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ).....	6
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных с ними	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ	13
2.1. Жалобы и анамнез.....	14
2.2. Физикальное обследование	16
2.3. Лабораторные диагностические исследования	16
2.4. Инструментальные диагностические исследования	16
2.5. Иные диагностические исследования.....	26
3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ.....	26
3.1. Диета	28
3.2. Медикаментозное лечение	32
3.3. Эндоскопическое лечение	39
3.4. Иное лечение	39
4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ	40
5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ.....	40
6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	40

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ).....	40
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ.....	42
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	42
ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	57
ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ.....	61
ПРИЛОЖЕНИЕ А3. СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.....	63
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА	63
ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА	66
ПРИЛОЖЕНИЕ Г1 - ГН. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ.....	68
Приложение Г1. Опросник для оценки выраженности дисфагии у пациентов с ЭоЭ	68
Приложение Г2. Оригинальная классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита при проведении эндоскопического исследования при оценке эозинофильного эзофагита (EREFS)	69
Приложение Г3. Валидированная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей (ЕоЕHSS)	71
Приложение Г4. Индекс клинико-морфологической активности эозинофильного эзофагита	75

Список сокращений

АтД	Атопический дерматит
АР	Аллергический ринит
БА	Бронхиальная астма
ВЗК	Воспалительные заболевания кишечника
ГЭРБ	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ИПН	Ингибиторы протонного насоса
ИЛ (IL)	Интерлейкин
УДД	Уровень достоверности доказательств
УУР	Уровень убедительности рекомендаций
ЭоЭ	Эозинофильный эзофагит
ЭГДС	Эзофагогастродуоденоскопия
CRTh2	Молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору
FLG	Филаггрин
Ig	Иммуноглобулин
ILC2	Лимфоидные клетки 2 типа
PGD	Простагландин
TGF	Фактор роста опухолей
Th	Т-хелперы
TNF	Фактор некроза опухоли
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin (тимический стромальный лимфопоэтин)
TSLPR	Thymic stromal lymphopoietin receptor (рецептор к тимическому стромальному лимфопоэтину)

- Применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками), не указанными в инструкции по его применению (off-label), осуществляется по решению врачебной комиссии, с разрешения Локального этического комитета медицинской организации (при наличии), при условии подписанного информированного добровольного согласия одним из родителей или иным законным представителем и несовершеннолетним в возрасте старше 15 лет или несовершеннолетним больным наркоманией в возрасте старше 16 лет (согласно ФЗ №323-ФЗ от 21.11.2011г. с изменениями).

** - Препарат входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2020 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, ге-

молитико-уремическим синдромом, юношеским артритом с системным началом, мукополисахаридозом I, II и VI типов, лиц после трансплантации органов и (или) тканей и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» (с изменениями на 06 октября 2022 года)

Термины и определения

Не применяются.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эозинофильный эзофагит – хроническое, медленно-прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (более 15 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ или более 60 в 1 мм^2), развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.) [1-10].

Диагноз «эозинофильный эзофагит» следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися эозинофилией пищевода (например, паразитарные и грибковые инфекции, болезнь Крона, гиперэозинофильный синдром, ахалазия, системные заболевания соединительной ткани и др.). Наряду с эозинофилами в процесс воспаления при ЭоЭ вовлечены различные субпопуляции лейкоцитов (лимфоциты, тучные клетки), эпителиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки и другие. Указание же в названии заболевания на эозинофильный характер воспаления призвано подчеркнуть появление и преобладание в составе инфильтрата в слизистой оболочке пищевода нехарактерных для данного отдела пищеварительной трубки клеток лейкоцитарного ряда – эозинофилов [21].

Важно, что из определения ЭоЭ исключен термин «антиген-опосредованное» заболевание, использовавшийся ранее [21]. Согласно накопленным на сегодняшний день данным, не существует однозначного представления о том, что служит триггером развития эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода: воздействие пищевых и респираторных антигенов на иммуно-скомпрометированный организм или же нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, способствующее более глубокому проникновению экзогенных антигенов в толщу слизистой оболочки и инициации иммунного воспаления.

Более того, многими работами было показано, что терапия ингибиторами протонной помпы, восстанавливая целостность эпителиального барьера, во многих случаях приводит не только к клинической, но и к гистологической ремиссии ЭоЭ. По этой же причине эзофагеальную эозинофилию, разрешающуюся при терапии ИПН, решено более не относить к отдельной нозологической форме, поскольку клинически, эндоскопически, гистологически и даже генетически она неотличима от ЭоЭ и, по всей видимости, является фенотипическим подтипом ЭоЭ [21].

Заболевание имеет относительно невысокую распространенность, которая по усредненным оценкам составляет 5–10 на 100000 человек [10]. Однако его развитие существен-

но нарушает качество жизни пациентов за счет характерных симптомов – дисфагии, острых эпизодов вклинения пищи в пищевод [1,2,3].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эозинофильный эзофагит – это хроническое Т2-ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ или более 60 в 1 мм^2) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза. ЭоЭ относится к мультифакториальным заболеваниям. К факторам, играющим роль в формировании ЭоЭ, относятся [5,110,111,138]:

- 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;
- сенсibilизация к респираторным и пищевым антигенам.

Роль Т2 воспаления является центральной в понимании патогенеза ЭоЭ.

Этиопатогенез ЭоЭ связан с вовлечением звеньев адаптивного и врожденного иммунитета. 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) TSLP, ИЛ-25, ИЛ-33, которые приводят к усилению функций антигенпрезентирующих клеток. Антигенпрезентирующие клетки поглощают антиген, процессируют его и в последующем представляют Т0-лимфоцитам, что приводит к их активации и дифференцировке в Т2-лимфоциты, синтезирующие ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-9. ИЛ-4 вызывает пролиферацию В-лимфоцитов, играет роль в переключении синтеза антител на изотип IgE. IgE, синтезированные плазматическими клетками, фиксируются на высокоаффинных рецепторах Fc ϵ RI на мембране тучных клеток. При повторном контакте происходит перекрестное связывание антител с аллергеном, что приводит к дегрануляции тучных клеток и высвобождению преформированных медиаторов, в первую очередь, гистамина, и возникновению гистамин-опосредованных реакций. Воспаление в дальнейшем усиливается при образовании вновь синтезируемых медиаторов (производных арахидоновой кислоты). В то же время, согласно современным представлениям, IgE-зависимый механизм не играет ведущую роль в патогенезе ЭоЭ. Кроме того, ИЛ-4 участвует в дифференцировке Т0-лимфоцитов в Т2-лимфоциты.

Наряду с этим в процесс вовлекаются звенья врожденного иммунитета — врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC2). 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 продолжительно-

сти 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. Кроме того, ИЛ-13 приводит к гиперплазии базальных клеток, отложению коллагена, ремоделированию ткани, повреждению эпителиального барьера за счет снижения экспрессии десмосомального протеина десмоглеина [138,139]. У пациентов с ЭоЭ отмечается повышенная экспрессия ИЛ-13.

Таким образом формируется эозинофильная инфильтрация стенки, и в первую очередь — слизистой оболочки пищевода. Происходит дегрануляция эозинофилов, высвобождение белков с ферментативной активностью, в том числе главного основного белка, обладающего свойствами гистаминазы, катионного белка, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного нейротоксина. Протеолитические ферменты эозинофилов оказывают выраженное деструктивное действие на эпителий, собственную пластинку слизистой оболочки пищевода и подслизистый слой (рисунок 1).

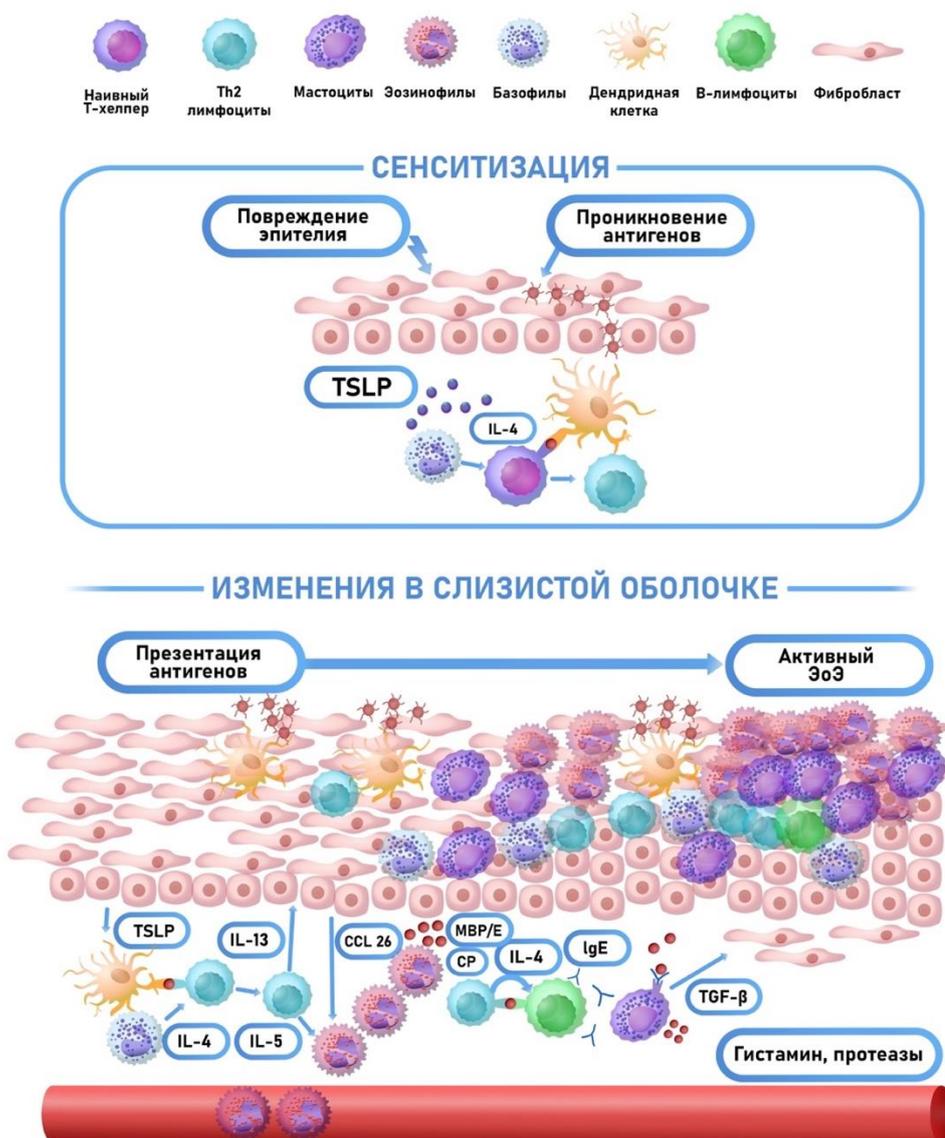


Рисунок 1. Патогенез эозинофильного эзофагита (адаптировано с O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosino-

phalic Esophagitis. Gastroenterology. 2018): факторы внешней среды (пищевые, воздушные антигены, микроорганизмы), контактируя с антигенпрезентирующими клетками в слизистой оболочке пищевода, стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ-4, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)). Данные цитокины детерминируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути образования Т-хелперов 2 типа. Секреция Т-хелперами 2 типа цитокинов (ИЛ-13, ИЛ-5 и др.) запускает каскад иммунологических реакций с участием эозинофилов, мастоцитов, В –лимфоцитов и др.

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 [2,3,4,5,106].

Существует много фактов, свидетельствующих, что среди внешне-средовых триггеров развития ЭоЭ ведущую роль играют антигенные протеины (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 ЭоЭ аллергических заболеваний регистрируются аллергический ринит (АР) у 40–80 % больных, бронхиальная астма (БА) – у 14–75 %, атопический дерматит (АД) – 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.

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным систематического обзора и метаанализа, опубликованного в 2023 г и оценивающего эпидемиологию эозинофильного эзофагита с 1976 по 2022 год в мире, 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) [165].

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). Прослеживается определенная наследственная предрасположенность: наличие родственников первой степени родства с ЭоЭ повышает риск развития заболевания. ЭоЭ – это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный прирост распространенности ЭоЭ. В среднем распространенность ЭоЭ составляет 40 случаев на 100 000 человек (95% ДИ, 31,10–48,98) [10,111,165].

Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки, значительно ниже в Японии и Китае. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке, данных по распространенности ЭоЭ в Индии и странах Африки нет [5-16].

Распространенность ЭоЭ варьирует не только в различных географических зонах, но и в группах больных с различными клиническими симптомами. Так, среди лиц, прошедших ЭГДС, ЭоЭ обнаруживается в среднем у 2,4–6,6%. При этом у пациентов с рефрактерной изжогой ЭоЭ выявляется при проведении ЭГДС в 1-8 % случаев, у больных с жалобами на некардиальную боль в грудной клетке – в среднем в 6%, у больных с абдоминальной болью – в 4%, при пищевой аллергии – в 5% случаев [10,112].

Среди пациентов с жалобами на дисфагию вероятность обнаружения ЭоЭ при эндоскопическом обследовании значительно выше - 12–23%. У больных с острыми эпизодами вклинения пищи в пищевод ЭоЭ диагностируется не менее чем в 50% случаев [10,112].

В России масштабные эпидемиологические исследования не проводились, имеются публикации, описывающие нескольких пациентов с ЭоЭ [5-16,106].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных

К20 Эзофагит

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время отсутствует единая классификация эозинофильного эзофагита. С точки зрения клинической значимости стоит выделять эозинофильный эзофагит без осложнений и эозинофильный эзофагит с развитием стриктур и стенозов.

По степени клинико-морфологической активности заболевания выделяют (см. приложение Г5):

- Неактивный ЭоЭ;
- ЭоЭ слабой степени активности;
- ЭоЭ средней степени активности;
- ЭоЭ с высокой активностью.

Различают также 3 фенотипа (эндотипа) ЭоЭ [113,114]:

- Легкий (**ЭоЭ1**) - с нормальной эндоскопической картиной или слабо выраженными эндоскопическими и гистологическими изменениями, с хорошим ответом на лечение;
- Воспалительный фенотип (**ЭоЭ2**) - с выраженными воспалительными изменениями, выявляемыми при ЭГДС (отек, экссудат, продольные борозды), выраженной эозинофильной инфильтрацией, экспрессией воспалительных цитокинов, плохим ответом на терапию;
- Фибростенозирующий фенотип (**ЭоЭ3**) – с выраженными фибростенотическими изменениями стенки пищевода, выявляемыми при ЭГДС (кольца, стриктуры, стеноз), развитием фиброза (коллагеновых волокон) в подслизистом слое, обнаруживаемом при патологоанатомическом

исследовании и наименьшей экспрессией генов эпителиальной дифференцировки.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Характер и выраженность жалоб значительно отличаются в зависимости от возраста пациента и продолжительности заболевания (таблица 1). Симптомы ЭоЭ у детей раннего возраста неспецифичны и включают срыгивания, тошноту и рвоту, возникающие во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (орехи, яйца, сухое мясо и др.), боли в животе, отставание в физическом развитии (редко).

Дети подросткового возраста и взрослые предъявляют жалобы на необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой («медленно-едящие и много пьющие» пациенты), эпизоды застревания пищи при глотании, часто их беспокоят ГЭРБ -подобные жалобы: изжога и боли за грудиной [115].

Таблица 1. Симптомы ЭоЭ у детей и взрослых

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	Может не меняться, но возможны страхи и фобии приема некоторых продуктов, нахождения в обществе
Пищевое поведение	Отказ от приема пищи	Снижение аппетита, избирательный подход к еде, длительное пережевывание пищи, обиль-	Исключение из рациона твердых и объемных продуктов, измельчение пищи на маленькие кусочки, длительное пережевывание пищи

		ное питье во время еды, отказ от пищи	
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 некритичные, 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 Бурхаве) (рисунок 2) [18,20].

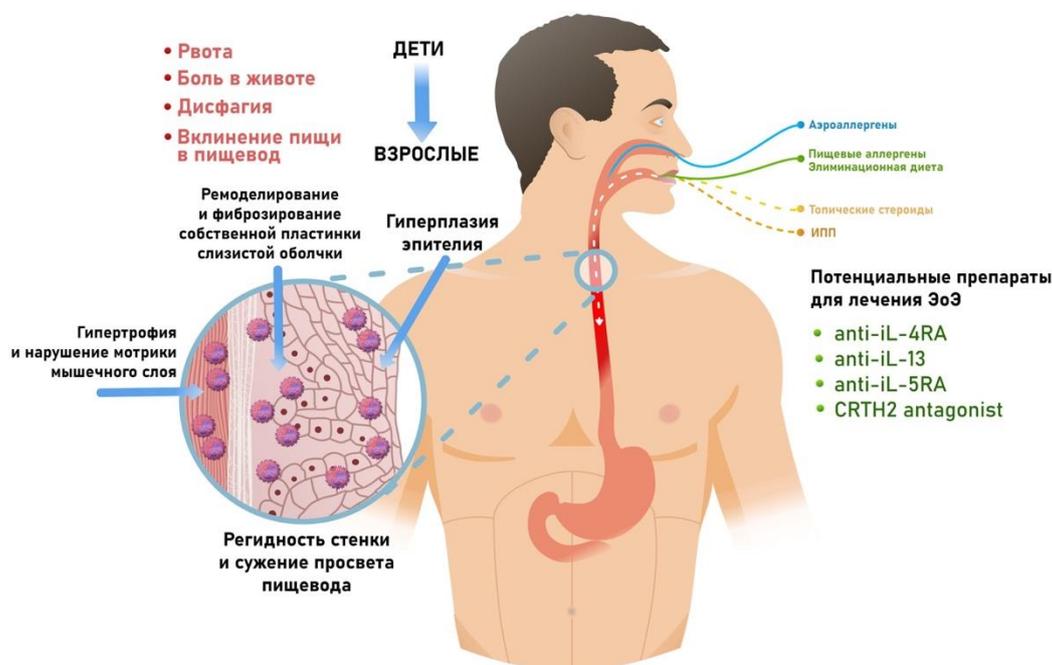


Рисунок 2. Симптомы ЭоЭ у детей и взрослых (адаптировано с O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. Gastroenterology. 2018)

Дисфагия у пациентов с ЭоЭ может возникать остро (при застревании пищевого комка твердой консистенции) или беспокоить пациентов постоянно, вынуждая изменять пищевое поведение [1,3,4,17-21].

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Критерии установления диагноза заболевания/состояния:

Диагноз «эозинофильный эзофагит» устанавливают при выявлении совокупности:

- клинических симптомов дисфункции пищевода (дисфагия и вклинение пищи в пищевод - у взрослых; рвота, упорные срыгивания, трудности при кормлении и глотании, абдоминальная боль - у детей);
- характерной эндоскопической картины (отек, трахеевидный пищевод, экссудат, продольные борозды, стриктуры);
- патоморфологического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода (с количеством эозинофилов 15 и более в поле зрения при большом увеличении (x400) - (или ≥ 15 эозинофилов/0,3 мм² или >60 эозинофилов/мм² при отсутствии других причин эозинофилии пищевода) [1,2,21,116].

Комментарии: Проведение эндоскопического исследования пищевода у лиц с характерной симптоматикой с обязательным выполнением патологоанатомического исследования не менее 6 биоптатов из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода является обязательным диагностическим минимумом для установления диагноза «эозинофильный эзофагит».

Патологоанатомическое исследование включает осмотр биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином. Главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения 15 и более при увеличении x 400 (или ≥ 15 эозинофилов/0,3 мм² или >60 эозинофилов/мм²) [116].

Важно, что факт обнаружения большого количества эозинофилов в слизистой оболочке пищевода не может служить единственным критерием диагноза «эозинофильный эзофагит». Существует ряд 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 (таблица 2) [1,2,3,21].

Таблица 2. Заболевания, ассоциированные с эозинофилией пищевода [1,21,116]

Заболевание	Диагностические критерии
Эозинофильный гастроэнтерит или колит	Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, толстой кишки
Болезнь Крона	Экстраэзофагеальные поражения,

	<i>подтвержденные данными колоноскопии, компьютерной томографии, морфологического исследования</i>
<i>Паразитарные и грибковые инфекции</i>	<i>Экстраэзофагеальные симптомы и данные микробиологических исследований (крови, стула, слюны и т.д)</i>
<i>Ахалазия</i>	<i>Клинические особенности (дисфагия, рвота), данные манометрии пищевода, рентгенологического исследования пищевода</i>
<i>Гиперэозинофильный синдром</i>	<i>Число эозинофилов в периферической крови $>1,5 \times 10^9/\text{л}$, эозинофильно-обусловленные поражения внутренних органов (сердечно-сосудистая система, нервная система, кожа, желудочно-кишечный тракт, дыхательная система)</i>
<i>Лекарственная гиперчувствительность</i>	<i>Сыпь, лихорадка, лимфаденопатия, мультиорганные поражения, разрешение симптоматики после отмены лекарственного препарата</i>
<i>Целиакия</i>	<i>Данные морфологического исследования слизистой оболочки тонкой кишки, данные серологического исследования (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию)</i>
<i>Васкулиты; Пемфигоид; Системные заболевания соединительной ткани; Болезнь трансплантат против хозяина</i>	<i>Системные проявления</i>

Таким образом, диагноз «эозинофильный эзофагит» может быть установлен только по совокупности клинических симптомов дисфункции пищевода и патолого-анатомического подтверждения эозинофильной инфильтрации пищевода, после обязательного исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода (алгоритм диагностики представлен в Приложении Б).

2.1. Жалобы и анамнез

- Следует тщательно оценить жалобы и анамнез пациента с подозрением на эозинофильный эзофагит, так как эти данные служат неотъемлемой, а в ряде случаев критически важной частью обследования пациентов [1].

Комментарии: *Клинические проявления ЭоЭ (подробно описаны в разделе 1.6 настоящих рекомендаций) у взрослых пациентов и подростков включают дисфагию при приеме твердой пищи, необходимость длительно жевать пищу, измельчать и блендиро-*

вать, обильно запивать пищу жидкостью, эпизоды вклинения пищи в пищевод (эпизоды острой обтурационной дисфагии), загрудинную боль, не связанную с глотанием. Для детей раннего и дошкольного возраста более характерны жалобы на срыгивание съеденной пищей, изжогу и отрыжку, рвоту, боль в животе, частый отказ от пищи, задержка физического развития.

Дисфагия, особенно при приеме твердой пищи (потребность длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок водой для завершения глотка («медленно-едящие и много пьющие» пациенты) является одним из самых частых (у 70–80%) и специфичных симптомов ЭоЭ у взрослых, в связи с чем, более 35% пациентов вынуждены значительно удлинять время приема пищи [22].

ЭоЭ — медленно прогрессирующее заболевание, манифестирующее дисфагией уже в зрелом возрасте (средний возраст установления диагноза 36–42 года), однако при тщательном сборе анамнеза можно выяснить, что с детства пациенты имели сложности с приемом пищи, избегали многих пищевых продуктов, длительно пережевывали пищу.

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 [23-26].

Симптомы заболевания у детей разного возраста несколько отличаются. Дети раннего возраста с ЭоЭ чаще демонстрируют многообразие неспецифических жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта: трудности при кормлении, возможен полный отказ от еды, тошнота, рвота, боль в животе. Наиболее распространенными симптомами у детей с ЭоЭ являются ГЭРБ-подобные жалобы (изжога, регургитация, отрыжка). У детей старше 10 лет и подростков клиническая картина сходна с проявлениями у взрослых, возможно появление жалоб на затруднение при глотании твердой пищи и застревание пищи в пищеводе [24-26].

У пациентов с ЭоЭ часто наблюдается сочетание с другими аллергическими заболеваниями: различными клиническими проявлениями пищевой аллергии (до 81%), пищевой анафилаксии (около 15%), экземой/атопическим дерматитом (4–60%), аллергическим ринитом (40–75%), бронхиальной астмой (14–70%). В целом, 28–86% взрослых и 42–93% детей с верифицированным ЭоЭ, имеют atopические заболевания на момент обращения, и около 50–60% — в анамнезе. Многие пациенты с ЭоЭ имеют отягощенную наследственность по ЭоЭ, бронхиальной астме, поллинозу и другим atopическим заболеваниям [3]. Необходимо отметить, что симптомы эозинофильного эзофагита могут иметь выраженную сезонную вариабельность, обостряясь весной и летом, в период повышенной антигенной нагрузки [21].

Таким образом, тщательно собранные жалобы и данные анамнеза (начиная с раннего детского возраста) уже при первичном обращении пациента могут стать ключом к установлению верного диагноза.

Опросники и шкалы для оценки выраженности симптомов и качества жизни пациентов с ЭоЭ

Разработаны опросники для оценки тяжести и активности симптомов, эффективности терапии ЭоЭ (см. приложение Г1).

Опросник по оценке дисфагии (*The Dysphagia Symptom Questionnaire*) [162], содержащий всего 4 вопроса, ответы на которые пациенты дают ежедневно в течение 30 дней (приложение Г1).

2.2. Физикальное обследование

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит рекомендуется физикальное обследование (осмотр кожных покровов, перкуссия, пальпация, аускультация органов дыхания и живота), измерение массы тела и роста для определения нутритивного статуса и признаков атопических заболеваний [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *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 заболеваний кожи, пищевой аллергии, заболеваний органов дыхания (бронхиальная астма). Несмотря на поражение слизистой оболочки пищевода изменения слизистой оболочки полости рта отсутствуют.*

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит рекомендуется выполнить общий (клинический) анализ крови развернутый для исключения других заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода, оценки эозинофилии периферической крови [115].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *При проведении общего (клинического) анализа крови развернутого эозинофилия наблюдается у 5–50% пациентов с ЭоЭ [116]. Эозинофилия не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года (цветение трав и деревьев) и других факторов, способных повлиять на изменение числа эозинофилов в крови [115].*

Методики, связанные с оценкой сывороточной концентрации потенциальных биомаркеров ЭоЭ (сывороточный IgE, IgG4, провоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-13), ферменты эозинофильных гранул, эотаксин-3, тимический стромальный лимфопоэтин, факторы роста опухолей и др.) на сегодняшний день не нашли применения в реальной клинической практике. Несмотря на то, что данные биологически активные вещества принимают непосредственное участие в патогенезе ЭоЭ, их уровень в сыворотке крови слабо коррелирует со степенью эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода [17].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Всем пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит рекомендовано проведение ЭГДС с диагностической целью [1,21,117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При проведении ЭГДС у большинства пациентов с ЭоЭ обнаруживаются неспецифические признаки активного воспалительного процесса на всем протяжении пищевода: отек слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат (эозинофильные микроабсцессы), линейные продольные борозды. У взрослых и подростков с ЭоЭ в дополнение к вышеперечисленным признакам нередко обнаруживаются изменения, отражающие развитие подслизистого фиброза (ремоделирования пищевода): множественные концентрические сужения пищевода (кольца) и стриктуры пищевода (рисунок 3). Примерно у 10–25% пациентов с ЭоЭ при эндоскопии пищевода видимой патологии не определяется [117].

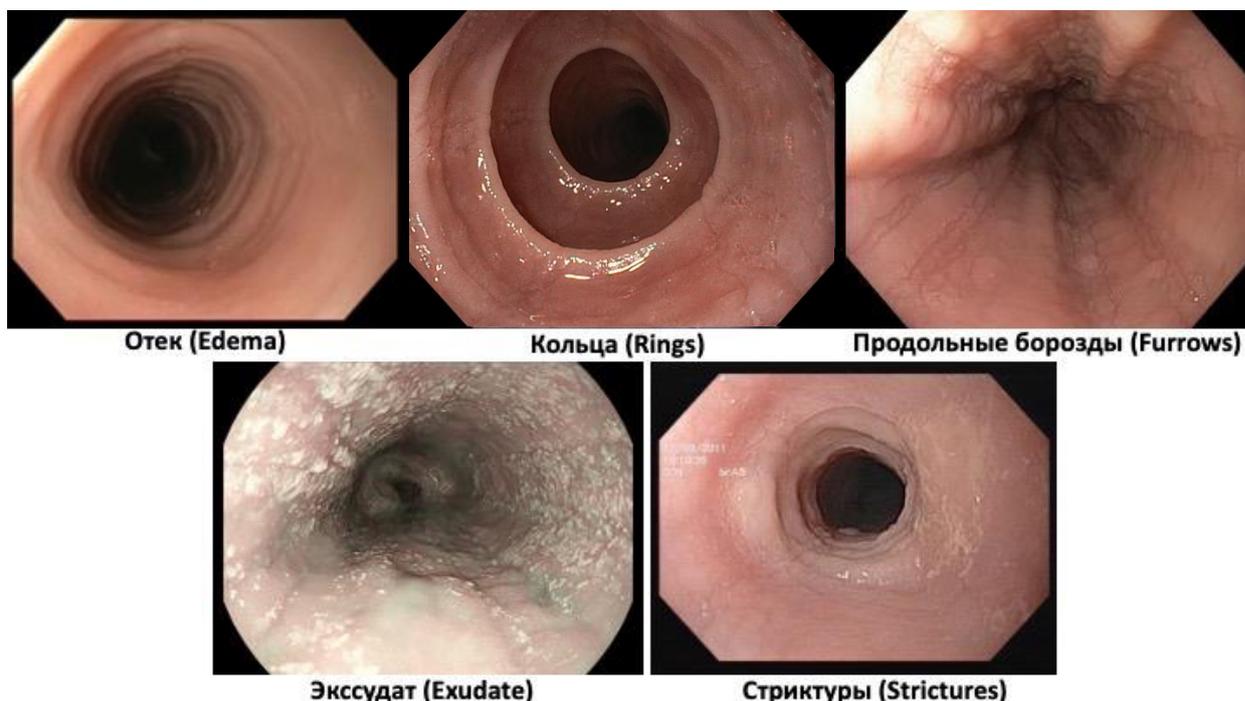


Рисунок 3. Эндоскопические особенности ЭоЭ

Использование современного оборудования высокого разрешения значительно увеличивает диагностическую ценность эндоскопического исследования, позволяя устанавливать верный диагноз до 95% больных ЭоЭ.

- Всем пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит рекомендовано при ЭГДС проводить биопсию из пищевода эндоскопическим доступом с забором не менее 6 биоптатов (по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода), а также (при первом исследовании) биопсию из желудка эндоскопическим доступом и биопсию из двенадцатиперстной кишки эндоскопическим доступом с целью установления диагноза [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Пациентам с подозрением на эозинофильный эзофагит перед проведением диагностической ЭГДС с биопсией рекомендуется отмена ИПН и глюкокортикостероидов

(если позволяет состояние) как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования для предотвращения ложных результатов при диагностике ЭоЭ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам, поступившим в экстренные эндоскопические и хирургические отделения в связи с вклиниванием пищи в пищевод, рекомендовано после извлечения пищи провести множественную биопсию из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода (не менее 6 биоптатов) с целью диагностики ЭоЭ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Всем пациентам с эпизодом острого вклинивания пищи в пищевод в случае спонтанного разрешения непроходимости рекомендовано проведение ЭГДС с забором не менее 6 биоптатов (по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода) с целью установления диагноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Всем пациентам с подозрением на ЭоЭ при проведении ЭГДС должна быть выполнена множественная биопсия.*

Показаниями для проведения биопсии служат:

1. *Эндоскопическая картина, характерная для эозинофильного эзофагита;*
2. *Наличие характерных клинических симптомов ЭоЭ (дисфагия, вклинение пищи в пищевод) даже в случае нормальной эндоскопической картины;*
3. *Симптомы ГЭРБ у детей (изжога, загрудинная боль, срыгивание), рефрактерные к терапии ИПН, даже в случае нормальной эндоскопической картины.*

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).

Диагностическая чувствительность возрастает при увеличении числа биоптатов. Оптимальным числом биоптатов на сегодняшний день считается 6 (по 3 из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода) [1,3,27-33]. 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 [1,22,31,32].

Для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом при первом эндоскопическом обследовании должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки (при ЭоЭ в них не обнаруживается эозинофильной инфильтрации) [1,22,31,32].

Необходимо помнить, что прием ИПН, топических или системных стероидов может значительно изменять эндоскопическую и гистологическую картину заболевания. В случае, если пациенту с подозрением на ЭоЭ планируется диагностическая

ЭГДС, рекомендовано (если позволяет состояние пациента) отменять данные медикаменты как минимум за 3 недели до эндоскопического исследования [1].

- Всем пациентам детского возраста с типичными симптомами ГЭРБ, рефрактерными к терапии ИПН и отсутствию иных причин отсутствия эффекта от лечения, рекомендовано проведение ЭГДС с биопсией из пищевода для исключения эозинофильного эзофагита [1,129,130].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: У пациентов детского возраста при ЭоЭ часто наблюдается нормальная эндоскопическая картина в пищеводе (до 21–42,8%), поэтому при проведении ЭГДС у детей с неспецифическими симптомами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта рекомендуется проведение биопсии из пищевода (даже при отсутствии визуальных признаков ЭоЭ) [1,32].

Особое внимание следует уделить пациентам детского возраста с типичными симптомами ГЭРБ, рефрактерными к терапии ИПН, поскольку в 30% случаев ЭоЭ у детей сопровождается изжогой. Таким образом, детям, у которых не удается достичь адекватного купирования симптомов ГЭРБ, целесообразно проведение ЭГДС с множественной биопсией из пищевода для исключения ЭоЭ [31,129].

С целью повышения информативности ЭГДС в диагностике ЭоЭ, стандартизации методики оценки степени и характера поражения пищевода была разработана эндоскопическая шкала EREFS (приложение Г3, рисунки 3а, 3б, 3в, 3г, 3д), описывающая 5 главных эндоскопических признаков ЭоЭ (Edema – отек, Rings – кольца, Exudate-экссудат, Furrows-борозды, Strictures-стриктуры) [33,118,119].

Шкала оценки выраженности эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита

Edema (отек)

Степень 0



Степень 1



Степень 2



Рисунок 3а: Отек оценивается по четкости визуализации сосудистого рисунка

Степень 0: сосудистый рисунок четкий;

Степень 1: слабая (снижение четкости сосудистого рисунка);

Степень 2: сильная (отсутствие сосудистого рисунка).

Шкала оценки выраженности эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита

Rings (кольца)

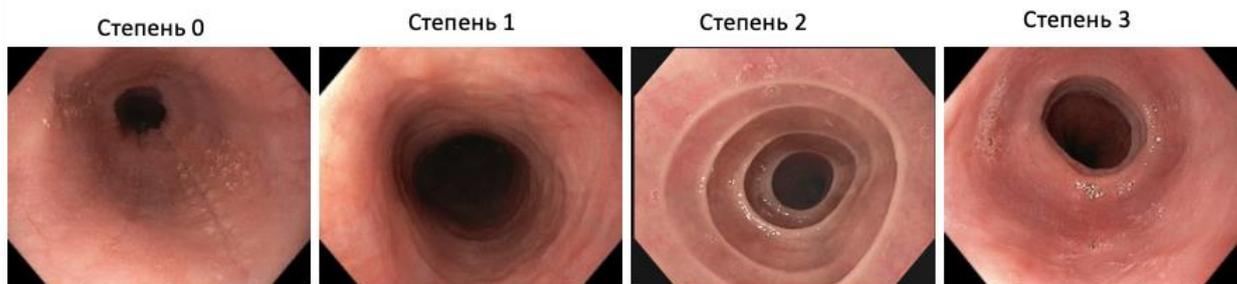


Рисунок 3б: Кольца оцениваются по наличию и выраженности циркулярных сужений в просвете пищевода

Степень 0: циркулярные сужения отсутствуют;

Степень 1: слабая (тонкие формирующиеся циркулярные сужения при растяжении пищевода при инсуффляции);

Степень 2: умеренная (четкие циркулярные сужения, не препятствующие проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5–9 мм);

Степень 3: сильная (четкие циркулярные сужения, препятствующие свободному проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5–9 мм).

Шкала оценки выраженности эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита

Exudate (экссудат)



Рисунок 3в. Шкала EREFS: экссудат оценивается по наличию белого налета на поверхности слизистой оболочки пищевода

Степень 0: экссудат отсутствует;

Степень 1: слабая (белый налет, покрывающий <10% поверхности пищевода);

Степень 2: средняя (белый налет, покрывающий более 10%, но менее 25% поверхности пищевода);

Степень 3: сильная (белый налет, покрывающий более 25% поверхности пищевода).

**Шкала оценки выраженности эндоскопических признаков
эозинофильного эзофагита
Furrows (борозды)**

Степень 0



Степень 1



Степень 2



Рисунок 3г: Борозды продольные оцениваются по наличию вертикальных линий с углублением на слизистой оболочке пищевода

Степень 0: вертикальные линии отсутствуют;

Степень 1: слабая (вертикальные линии без видимого углубления);

Степень 2: сильная (вертикальные линии с выраженным углублением (вдавливением) в слизистую оболочку).

**Шкала оценки выраженности эндоскопических
признаков эозинофильного эзофагита
Strictures (стриктуры)**

Степень 0



Степень 1



Рисунок 3д: Стриктуры пищевода оцениваются по наличию сужений пищевода, непронходимых для эндоскопа

Степень 0: отсутствуют;

Степень 1: присутствуют.

Корреляция результатов EREFS с гистологическими данными оказалась недостаточно высока, поскольку вышеперечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными только для ЭоЭ и встречаются и при других заболеваниях пищевода [34,120,121].

Таким образом, эндоскопическое исследование пищевода не может служить единственным критерием установления диагноза ЭоЭ без патологоанатомического исследования полученных биоптатов [122,123].

- Всем пациентам с подозрением на ЭоЭ рекомендовано проведение патологоанатомического исследования биопсийного материала из пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с целью подтверждения диагноза [1,21,117,124].
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: 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) (рисунок 4). Патологоанатомическое исследование включает осмотр биоптатов, окрашенных гематоксилином и эозином с подсчетом количества эозинофилов при большом увеличении ($\times 400$). Окраска биоптатов гематоксилином и эозином является достаточной для осуществления подсчета числа эозинофилов и идентификации других гистологических маркеров ЭоЭ. Использование иммуногистохимического исследования, электронной и конфокальной микроскопии для диагностики ЭоЭ оправдано только в научных целях [1,21,117,124,125].

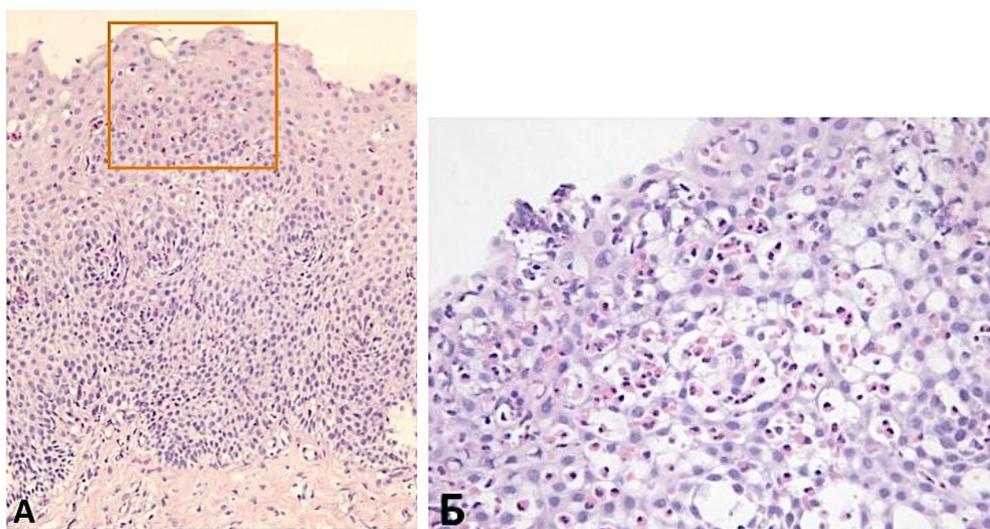


Рисунок 4. Морфологическое исследование биоптата из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином

А) Скопления эозинофильных лейкоцитов, увеличение $\times 200$.

Б) Скопления эозинофильных лейкоцитов более 60 в поле зрения, увеличение $\times 400$

Дополнительными гистологическими критериями ЭоЭ являются эозинофильные микроабсцессы (рисунок 5), гиперплазия базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств (рисунок 6), расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (рисунок 7) [1].

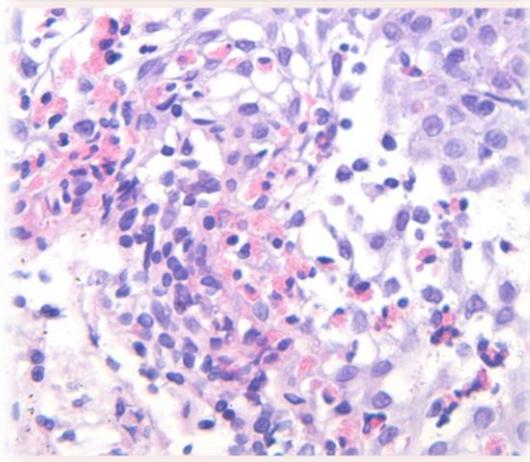


Рисунок 5. Эозинофильные абсцессы. Биоптат из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400.

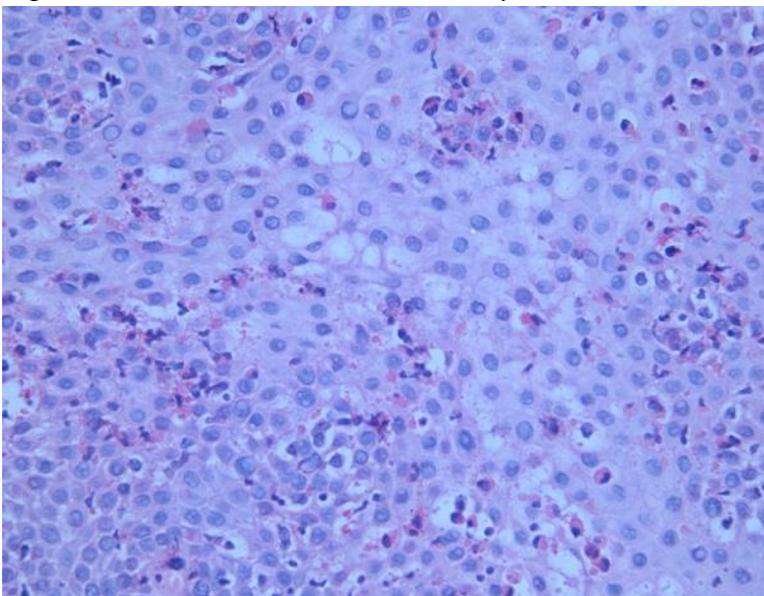


Рисунок 6. Расширенные межклеточные пространства: округлые перичеселлюлярные пространства в плоском эпителии пищевода, в которых иногда определяются межклеточные мостики. Биоптат из проксимального отдела пищевода, окраска гематоксилином и эозином, увеличение x400.

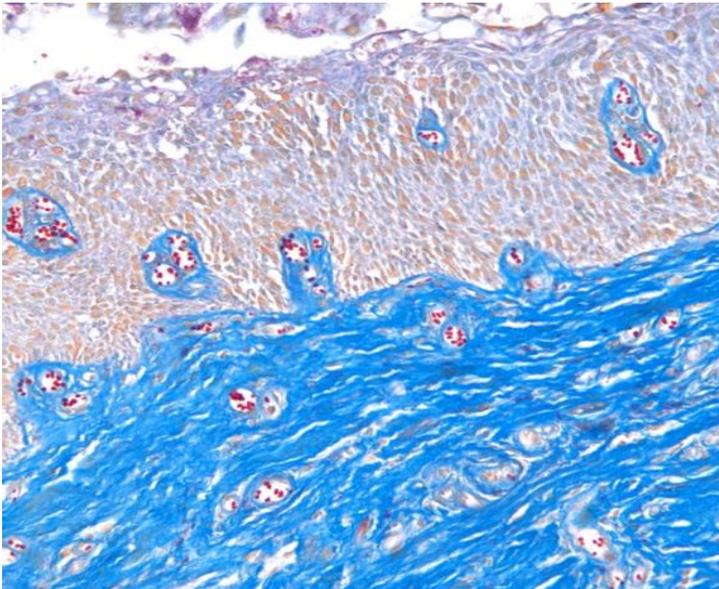


Рисунок 7. Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки. Биоптат из проксимального отдела пищевода, окраска по Маллори, увеличение x200.

Для стандартизации гистологической оценки биоптатов можно использовать систему балльной оценки (тяжесть и распространенность оценивается в диапазоне от 0–3 баллов) восьми наиболее характерных гистологических изменений, обнаруживаемых у больных с ЭоЭ. Данная шкала, получившая условное название «Шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей» (EoE-specific histologic scoring system (EoEHSS)) включает в себя оценку плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки [1,3,125].

Применение шкалы EoEHSS позволяет достичь согласованности в работе врачей-патологоанатомов, а также верифицировать диагноз у пациентов, получающих противовоспалительную терапию на момент проведения биопсии (приложение Г4: система балльной оценки биоптатов при ЭоЭ (EoEHSS)) [123,125].

Необходимо помнить, что у пациентов, получающих лечение антисекреторными препаратами или глюкокортикостероидами, число эозинофилов может быть повышено незначительно или вовсе не превышать норму (отсутствие эозинофилов в поле зрения) [126,127]. Кроме того, в активной стадии заболевания происходит массивная дегрануляция эозинофилов в толще слизистой оболочки пищевода, что также может снижать число видимых эозинофилов.

Немаловажную роль играют и технические особенности микроскопов (разные размеры участка ткани, осматриваемого при высоком увеличении), различной технология окраски и фиксации биоптатов. Высокая вариабельность числа эозинофилов в слизистой оболочке пищевода в зависимости от вышеперечисленных факторов значительно затрудняет диагностику ЭоЭ [1,32].

Для оценки степени активности ЭоЭ с учетом клинической картины, данных ЭГДС, данных патологоанатомического исследования биоптатов была разработана шкала активности ЭоЭ (индекс активности ЭоЭ — Eosinophilic Esophagitis Severity

Index) [109]. Данная шкала подразумевает оценку в баллах частоты возникновения симптомов, наличия осложнений, эпизоды госпитализаций и экстренных обращений за медицинской помощью, выраженность эндоскопических и гистологических изменений при каждом обращении пациента (приложение Г5). В зависимости от полученного результата активность ЭоЭ оценивается как неактивный (менее 1 балла), легкая степень (0–6 баллов), средняя (7-14 баллов), высокая (более 15 баллов) степень активности.

- Пациентам с диагнозом «эозинофильный эзофагит» и стойкой дисфагией рекомендовано проведение рентгеноскопии пищевода с контрастированием с целью определения наличия и распространенности стриктур пищевода [1].

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

Комментарии: Рентгеноскопия пищевода с контрастированием 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 (рисунок 8) [120,128,129].

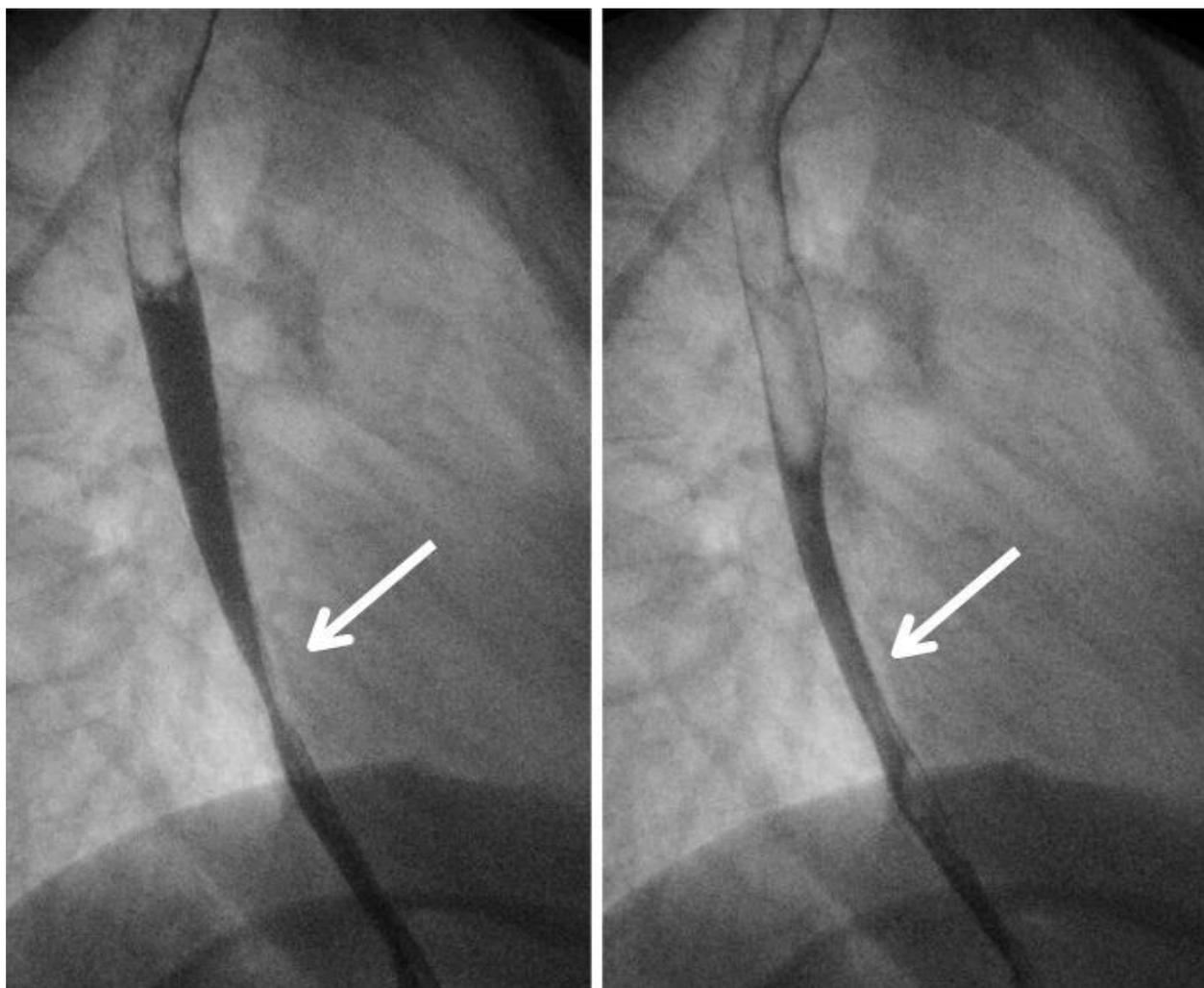


Рисунок 8. Рентгеноскопия пищевода с контрастом: протяженная стриктура дистального отдела пищевода

- Пациентам с ЭоЭ и дисфагией, сохраняющейся несмотря на адекватно проводимое лечение и отсутствие стриктур в пищеводе по данным ЭГДС, рекомендовано проведение функциональных методов исследования (манометрии пищевода высокого разрешения, рН импедансометрии пищевода, импеданспланиметрии пищевода) с целью оценки сократительной функции пищевода и НПС и/или верификации ГЭРБ [1].

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

Комментарии: Манометрия пищевода позволяет оценить сократительную функцию пищевода и НПС. У пациентов с ЭоЭ при проведении манометрии нередко выявляются такие нарушения, как неэффективная моторика пищевода, эзофагоспазм. В некоторых случаях (для верификации сочетанной ГЭРБ) пациентам может быть проведена суточная рН-импедансометрия, которая позволяет выявить эпизоды кислых и некислых рефлюксов в пищевод, длительность экспозиции кислоты и болюса в пищеводе [129,130,131,140].

2.5. Иные диагностические исследования

- Пациентам с диагнозом «эозинофильный эзофагит» не рекомендовано рутинное проведение кожных исследований реакций на аллергены, исследование уровня общего иммуноглобулина Е в крови, исследование уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови вследствие их низкой информативности при ЭоЭ [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: При исследовании диагностической ценности кожных и аппликационных тестов у больных с ЭоЭ оказалось, что они обладают очень невысокой прогностической ценностью в отношении выявления продуктов питания, вызывающих активацию эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода у конкретных больных. Объясняется это прежде всего тем, что патогенез ЭоЭ не связан с реакциями гиперчувствительности немедленного типа и гиперпродукцией IgE, в связи с чем исследование уровня сывороточного IgE или проведение кожных аллергологических тестов у всех больных ЭоЭ не обосновано.

Аллергологическое тестирование может быть проведено пациентам с ЭоЭ и сопутствующими аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, бронхиальная астма, атопический дерматит), а также пациентам с подозрением на пищевую аллергию. Диагностика коморбидных аллергических заболеваний (БА, АтД, АР/конъюнктивит) рекомендуется как необходимый компонент оценки атопической конституции у пациентов с ЭоЭ и проводится аллергологом-иммунологом. При подозрении на пищевую аллергию выполняются кожные тесты с аллергенами, определение специфических IgE, тесты элиминации-провокации [1,21].

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИИ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

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 [1,21].

Под гистологической ремиссией ЭоЭ подразумевают разрешение эозинофильного воспаления (5–15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$ (в $0,3 \text{ мм}^2$)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) [1,117,124].

Современная концепция лечения больных ЭоЭ включает медикаментозную терапию, диетические ограничения, и, при необходимости, проведение эндоскопической дилатации пищевода.

- Диетические ограничения, ИПН и топические стероиды являются терапией первой линии в лечении пациентов с ЭоЭ. Тактика лечения зависит от предпочтений пациента и может быть впоследствии изменена. Эндоскопическая дилатация пищевода должна проводиться пациентам с тяжелой дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод независимо от типа применяемой базисной терапии.

Комментарии: До 50 % больных с ЭоЭ отвечают на терапию ИПН установлением клинической и гистологической ремиссии (< 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). На сегодняшний день ИПН рассматриваются как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топической глюкокортикоидной терапией), безопасностью.

Решение о выборе метода лечения рекомендовано принимать совместно с пациентом, обсудив с ним все положительные и отрицательные стороны альтернативных методов лечения (ИПН, топическая глюкокортикоидная терапия, эмпирическая диета) [1,21].

Топическая глюкокортикоидная терапия и диета являются терапией выбора для пациентов, не достигших ремиссии на фоне приема ИПН. В данном случае решение о тактике лечения должно приниматься исходя из возраста пациента, выраженности его симптомов и тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода [1,21,117]. 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.

Важно, что терапия пациентов с ЭоЭ может со временем изменяться (при желании пациента, возникновении побочных эффектов и проч.), поскольку существуют данные, показывающие, что достижение ремиссии на фоне ИПН не исключает эффективности топических стероидов или диеты и наоборот [1,21,132,133].

Алгоритм лечения пациентов с ЭоЭ представлен в Приложении Б1 [1].

- 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 [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *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 фиброзно-стенозных изменений в стенке пищевода [35-37].*

3.1. Диета

Неоспоримые преимущества диетической терапии ЭоЭ включают отсутствие побочных эффектов, невысокую стоимость, эффективность (особенно у детей) в достижении не только клинической, но и гистологической ремиссии (приложение Б2).

Недостатками применения диет для лечения ЭоЭ являются значительное снижение качества жизни пациентов, вынужденных пожизненно придерживаться строгих ограничений, социальная дезадаптация, необходимость проведения ЭГДС в случае введения новых пищевых продуктов в рацион (для контроля за активностью воспалительного процесса).

В лечении ЭоЭ используются несколько диетических режимов: элементная диета, элиминационная диета, основанная на данных аллергологического тестирования и диета с исключением 6 продуктов (4 или 2 продуктов).

- Рекомендовано длительное соблюдение элиминационной диеты (с исключением продуктов-триггеров) пациентам с ЭоЭ с целью достижения клинической и гистологической ремиссии без медикаментозной терапии [1,21,117].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: *Элиминационная диета может быть назначена в качестве первой линии терапии (монотерапия) ЭоЭ. Данные, полученные в трехлетнем наблюдении за пациентами с ЭоЭ, полностью исключившими из рациона продукты – триггеры, убедительно показали сохранение гистологической ремиссии на протяжении всего периода наблюдения [53,54]. Четырехлетнее наблюдение за пятью больными детьми также показало, что исключение продуктов-антигенов крайне эффективно в поддержании гистологической ремиссии, тогда как повторное введение этих веществ в рацион приводит к рецидиву эозинофильного воспаления в пищеводе у большинства детей [47]. Может быть использован один из следующих подходов [1,21,117,124]:*

1. Назначение полного энтерального питания на основе аминокислотной смеси.
2. Назначение эмпирической диеты с исключением 6 наиболее часто встречающихся пищевых триггеров (молоко, пшеница, яйца, соя, рыба/моллюски и орехи/бобовые).
3. Назначение эмпирической диеты с исключением 4-х наиболее часто встречающихся пищевых триггеров (молоко, пшеница, яйцо, соя).

4. Назначение эмпирической диеты с исключением 2-х наиболее часто встречающихся пищевых триггеров (молоко +/- пшеница или яйца).

- Не рекомендовано рутинное сочетание диеты и медикаментозной терапии всем пациентам с ЭоЭ. Такая комбинация может быть рассмотрена только при неэффективности медикаментозной терапии [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Медикаментозная терапия и диета имеют сопоставимую эффективность в достижении гистологической ремиссии заболевания. Однако соблюдение диеты сопряжено с большим количеством неудобств, ограничений, значительно снижает качество жизни. При несбалансированном рационе диета может стать причиной дефицита нутриентов и привести к потере массы тела (у детей – к задержке физического развития), требует проведения частых эндоскопических исследований для оценки активности воспаления после введения в рацион нового продукта-триггера. В связи с этим, пациенты чаще отдают предпочтение медикаментозному лечению, которого, в большинстве случаев, вполне достаточно для купирования симптомов заболевания и достижения гистологической ремиссии. Сочетание диеты и медикаментозной терапии может быть рекомендовано только в случае неэффективности монотерапии диетой или медикаментами [1].

- Пациентам с ЭоЭ не рекомендовано применение диет, основанных на данных аллергологического (накожных исследований реакций на аллергены (кожные скарификационные, аппликационные и прик-тесты), исследования уровня антител к антигенам растительного, животного и химического происхождения в крови (определение специфических IgE к продуктам)) тестирования в связи с их невысокой эффективностью в индукции и поддержании ремиссии в большинстве случаев [1,21,39,40,41,44,49,133,134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Элиминационная диета составляется индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы, данные серологического тестирования IgE).

Несмотря на то, что очень часто больные ЭоЭ страдают сопутствующими atopическими заболеваниями (астма, atopический дерматит, аллергический ринит), ассоциированными с IgE, ЭоЭ не является IgE зависимым заболеванием, поэтому эффективность данного диетического режима крайне невысока.

Эффективность (гистологическая ремиссия) элиминационной диеты, основанной на результатах аллерго-тестов у взрослых пациентов с ЭоЭ составляет 32,2%, а у детей – 47,9%) [1,3,39-44]. В связи с низкой эффективностью и высокой стоимостью (серологические тесты) нет необходимости в назначении элиминационной диеты пациентам с ЭоЭ на основании проведения аллергологического обследования. Однако аллергообследование может быть полезным для выявления спектра сенсибилизации при наличии у пациента сопутствующих IgE-опосредованных аллергических заболеваний [133].

- Пациентам с ЭоЭ в случае не IgE-опосредованных реакций может быть рекомендована диета с исключением 6 групп продуктов питания (коровье молоко, глютен, морепродукты, орехи, яйца, соя и бобовые) с целью достижения ремиссии [43-54].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

- Пациентам с ЭоЭ в случае не IgE-опосредованных реакций может быть рекомендована диета с исключением 4 групп (коровье молоко, глютен, яйца, соя и бобовые) или 2 групп (глютен/ коровье молоко или яйца/ коровье молоко) продуктов питания с целью достижения ремиссии. Такая диета характеризуется более высоким уровнем приверженности пациентов, однако меньшей эффективностью, чем диета с исключением 6 групп продуктов [39,43,45,46,47,48,49,135,136].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Назначение эмпирической диеты в качестве монотерапии при исключении 6 продуктов питания (коровье молоко, глютен, морепродукты, орехи, яйца, соя и бобовые) из рациона больных ЭоЭ позволяет достичь гистологическую ремиссию в 69% случаев, а клиническое улучшение в 87,3% случаев, как у взрослых, так и у детей. Диета с исключением 4 и 2 (молоко и глютен или молоко и яйца) продуктов приводит к индукции ремиссии у 40–50% взрослых и 71% детей [39,43,45,46,51,135].

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

Ступенчатый подход к диетическим ограничениям у больных ЭоЭ уже оценен в клиническом исследовании и опубликован в 2016 г с обнадеживающими результатами: исключение коровьего молока и глютен-содержащих злаков привел к ремиссии у 40% больных. У пациентов, не достигших ремиссии на фоне такого режима, в последующем исключались из рациона 4 группы продуктов (ремиссия у 52%). Далее, в случае неудачи, вводилась диета с ограничением 6 групп продуктов (ремиссия у 65%) [47-53].

Выбор диеты с исключением 2-х, 4-х или 6 пищевых триггеров зависит от данных анамнеза, тяжести симптомов и предпочтения пациента и/или родителя. Обязательна оценка эффективности диеты путем проведения ЭГДС с множественной биопсией из пищевода через 8–12 недель после инициации диеты и, в дальнейшем, при введении каждого нового продукта-триггера в рацион. Так называемый *step-up* подход, при котором в начале лечения из рациона исключают 2 наиболее частых пищевых триггера, а в случае неэффективности переходят последовательно к исключению 4-х, а затем 6 продуктов, позволяет снизить количество эндоскопических исследований на 20% (по сравнению со *step-down* подходом) и добиться большей приверженности к соблюдению диетических ограничений [1,46-52,137].

В случае использования *step-down* терапии сначала назначают диету с элиминацией 6 продуктов. Если на фоне такой диеты наступит клиническая ремиссия, повторяют ЭГДС с биопсией пищевода эндоскопическим доступом для оценки эндоскопической и гистологической динамики. В случае достижения эндоскопической и гистологической ремиссии начинают вводить по одной (из исключенных) группе продуктов и повторяют ЭГДС с биопсией каждые 8–12 недель с целью выявления пищевого триггера [1,46-52,137].

Несмотря на эффективность, такой подход требует проведения большого количества эндоскопических процедур, сопряжен со значительными диетическими ограничениями, психологическим дискомфортом и финансовыми затратами.

Диета должна назначаться и корректироваться с участием опытного врача диетолога. Связано это с тем, что продукты питания, исключаемые при ЭоЭ, служат важным источником нутриентов, микро- и макроэлементов, необходимы для полноценного роста и развития. На фоне строгих диет повышен риск развития дефицита витамина D, кальция, железа, потери (или у детей — задержки прибавки) массы тела. Необходимо составление сбалансированного рациона, полностью обеспечивающего потребности в макро- и микронутриентах. При необходимости должны быть использованы специализированные продукты лечебного питания, обогащенные продукты, витаминно-минеральные комплексы (приложение Б, алгоритм 3).

- Пациентам с ЭоЭ в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет рекомендовано рассмотреть назначение элементной диеты (аминокислотные смеси) с целью достижения ремиссии [1,21,141,142].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи). Назначение полного энтерального питания (аминокислотная смесь) позволяет достичь клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию у 90,8% (95% ДИ 84,7–95,5%) пациентов с ЭоЭ детского и взрослого возраста [38,39,141,142]. Столь высокая эффективность элементной диеты, к сожалению, сопряжена с целым рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов. Так, вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем треть взрослых отказываются от диеты в течение 4 недель. Наряду с этим, необходимость полностью исключить из рациона привычную пищу вызывает значительный моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию и в целом приводит к выраженному снижению качества жизни пациента. Элементные диеты имеют ограниченную роль при эозинофильном эзофагите, они обладают высокой эффективностью, но низким уровнем соблюдения режима лечения и должны применяться для пациентов, невосприимчивых к другим видам лечения.*

Таким образом, в реальной клинической практике применение аминокислотных смесей в качестве лечебной тактики при ЭоЭ возможно главным образом у грудных детей с выраженными клиническими симптомами и эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, не разрешающимися на фоне медикаментозной терапии [1,38,39]. Назначение аминокислотных смесей может быть рассмотрено в качестве единственного источника питания у детей младше 1 года (в рацион которых еще не вводили густую пищу), а также в качестве дополнительного питания. Однако смеси на основе аминокислот могут использоваться и у детей старше года в составе элиминационных диет с целью формирования полноценного рациона (особенно когда происходит потеря веса или имеет место ограничение размеров порций и/или избегание еды) [142,143].

Для лечения ЭоЭ не следует использовать смеси на основе цельного коровьего белка, смеси на основе частичного или полного гидролиза белка, а также смеси на основе козьего молока и сои [1].

- При назначении диетических ограничений пациенту с ЭоЭ рекомендована консультация врача-диетолога с целью снижения риска негативных последствий элиминационной диеты [143,144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Диетические ограничения могут привести к снижению темпа роста у детей, потере массы тела у взрослых [145], а также к дефицитным состояниям (например, дефицит витамина Д и кальция) [146]. С целью снижения риска негативных последствий элиминационной диеты целесообразно включение в мультидисциплинарную команду, которая должна заниматься лечением пациентов с ЭоЭ, диетолога [144,145]. В том случае, если ремиссия была достигнута на фоне диетотерапии, но продолжение соблюдения диеты неприемлемо для пациента, либо на фоне диетических ограничений развились дефицитные состояния, можно рассмотреть в качестве противорецидивной терапии переход на прием ИПН [132].

3.2. Медикаментозное лечение

- Пациентам с ЭоЭ рекомендовано рассмотреть монотерапию ИПН (#омепразол** или эквиваленты: #эзомеразол**, #лансопразол и др.) в стандартной дозе (для взрослых 20 мг 2 раза в сутки, для детей 1 мг/кг 2 раза в сутки) на срок 8–12 недель для индукции клинической и гистологической ремиссии [1,21,55,62].

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

- В случае достижения клинической и гистологической ремиссии пациентам с ЭоЭ, получающим ИПН, рекомендуется продолжить постоянный прием ИПН в минимально эффективной дозе с целью поддержания ремиссии [1,21, 55–65].

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

Комментарии: На сегодняшний день ИПН рассматриваются, как препараты первой линии в терапии ЭоЭ в связи с высокой эффективностью, удобством применения (по сравнению с топической глюкокортикоидной терапией), безопасностью.

В терапии взрослых больных ЭоЭ рекомендовано применение #омепразола** в стандартной суточной дозировке дважды в день (20 мг 2 раза в день) или эквивалентных доз других ИПН [1,3,21, 59-62].

Для индукции ремиссии эзофагита у детей рекомендовано назначение ИПН (#омепразола** или #эзомеразола**) из расчета 1 мг/кг на 1 прием дважды в день в течение 8 недель. Дозы ИПН у детей не должны превышать следующие: #лансопразол 30 мг 2 раза в день, #эзомеразол** 40 мг в день или #омепразол** 40 мг 2 раза в день [1,21].

Мета анализ по сравнению режима приема ИПН (один раз в день или два раза в день) показал незначительное повышение эффективности лечения при разделении суточной дозировки на 2 приема [62]. Продолжительность курса ИПН для индукции ремиссии – 8–12 недель.

Для оценки эффективности лечения ИПН (достижение гистологической ремиссии), не прекращая приема препарата, проводят ЭГДС с множественной биопсией из пищевода [1].

ИПН индуцируют клиническую и гистологическую ремиссию у значительной доли взрослых и детей с ЭоЭ (50%–57%) [55,60,61,147,148]. В проспективном исследовании у детей с ЭоЭ ИПН индуцировали гистологическую ремиссию в 47% случаев [61]. В систематическом обзоре и мета-анализе 33 исследований, включившем 431 взрослого и 188 де-

тей с ЭоЭ, частота частичного клинического и гистологического улучшения составила 60,8% и 50,5% соответственно [62].

Вопрос о длительности терапии и дозах ИПН, необходимых для поддержания ремиссии по сей день остается открытым. Рецидив клинической симптоматики и активизация эозинофильного воспаления возникает в среднем через 3–6 месяцев после отмены ИПН. В случае, если на фоне ИПН удалось достичь гистологической ремиссии заболевания, рекомендуется продолжить терапию длительно [1,3,21, 55–65].

У детей и взрослых с ЭоЭ, у которых ремиссия была индуцирована приемом ИПН, поддерживающее лечение ИПН обеспечивало сохранение гистологической ремиссии у 70,1% и 73% пациентов (соответственно) [65,150].

На сегодняшний день опубликованы исследования, где длительность поддерживающей терапии составляла максимально 12 месяцев, эффективность данного подхода в отношении поддержания клинической и гистологической ремиссии составила 69,9% пациентов [103].

Большинство экспертов согласны с тем, что после достижения ремиссии доза ИПН может быть снижена до минимальной эффективной дозы. Однако в настоящее время отсутствуют качественные исследования, позволяющие дать четкие рекомендации по этому поводу. В связи с этим, решение о величине поддерживающей дозы принимается индивидуально для каждого конкретного пациента [149].

- Рекомендовано рассмотреть топическую глюкокортикоидную терапию для индукции и поддержания ремиссии пациентам с ЭоЭ, не достигшим клинической и гистологической ремиссии на фоне приема ИПН [1,3,21,66-78,151–154].

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

Комментарии: Препаратами выбора в индукции и поддержании гистологической ремиссии являются топические глюкокортикоидные препараты. Кортикостероиды системного действия в лечении ЭоЭ в настоящее время не используются.

Назначение топической глюкокортикоидной терапии позволяет достичь клинической и гистологической ремиссии у большинства детей и взрослых с ЭоЭ. Эффективность топической глюкокортикоидной терапии зависит от действующего вещества, дозы и формы препарата.

Для лечения больных ЭоЭ используются различные лекарственные формы препаратов, применяемых для топической глюкокортикоидной терапии: аэрозоль #флутиказона (по системе впрыск-глоток), густая суспензия #будесонида** (смешать 1–2 мг #будесонида** с 5 мг сукралозы (или с сиропом агавы/кленовым сиропом))[151,152]. Частота достижения клинико-патологической ремиссии на фоне топических стероидов варьирует (в зависимости от лекарственной формы и длительности терапии) от 57 до 84% (таблица 3) [1,21]. При применении #будесонида** в виде густого сиропа удается достичь гистологической ремиссии у 64% больных и лишь у 27% больных, применявших #флутиказон [71]. Объясняется это более длительной аппликацией сиропа (по сравнению с аэрозолем) #будесонида** на слизистой оболочке дистального отдела пищевода (что было доказано с помощью сцинтиграфии). Наибольшую эффективность (ремиссия у 84% пациентов) продемонстрировали таблетки #будесонида**, растворяющиеся во рту (не зарегистрированы в РФ), применявшиеся в течение 12 недель (1 мг 2 раза в сутки)

[104,105].

Таблица 3. Дозы топических глюкокортикостероидов для индукции и поддержания ремиссии у больных ЭоЭ [1,21,153,154]

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

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

Дозы топических стероидов для детей рекомендуется подбирать исходя из антропометрических показателей: для индукции ремиссии при росте менее 150 см назначается 1 мг будесонида в сутки, при росте 150 см и более — 2 мг будесонида в сутки (в один или два приема). В случае, если на такой дозе не удастся достичь гистологической ремиссии, допустимо увеличить дозу до 4 мг в сутки (для детей старше 11 лет, рост более 150 см) [151,152,153,154].

С целью индукции ремиссии топическую глюкокортикоидную терапию назначают на 8–12 недель, после чего проводят повторную ЭГДС с биопсией для оценки эндоскопической и гистологической динамики [1,21,117].

Если гистологическая ремиссия не достигнута, следует исключить другие причины эозинофилии в пищеводе, рассмотреть смену терапевтической тактики (переход на диетотерапию, комбинацию медикаментозного лечения и элиминационной диеты или комбинацию ИПН и топическую глюкокортикоидную терапию [1,137].

Если ремиссия была достигнута на фоне лечения топическими стероидами, то с целью профилактики рецидива, следует продолжить прием препарата, который индуцировал ремиссию [1,137].

У большинства больных рецидив эозинофильного воспаления наступает уже через несколько недель после отмены топических стероидов, в связи с чем необходима длительная поддерживающая терапия. В настоящее время для поддержания ремиссии у взрослых рекомендовано использовать# будесонид** в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки или 1 мг 2 раза в сутки. Эффективность таких режимов составляет соответственно 73,5 и 75% [105]. Рекомендованная длительность поддерживающей терапии — 1 год и более. Для поддерживающей терапии у детей должна подбираться минимально эффективная доза будесонида в зависимости от роста, веса и выраженности побочных эффектов [155]. В дальнейшем с целью снижения риска побочных эффектов можно рассмотреть 2 опции: снижение дозы #глюкокортикоида или переход на прием ИПН [1].

Топические стероиды отличаются достаточно высоким профилем безопасности. Доказанным побочным эффектом их применения является развитие кандидоза пищевода, который встречается в 5–26% случаев во время индукции ремиссии и в 0–5% случаев в ходе поддерживающей терапии. Орофарингеальный кандидоз встречается у 2–3% пациентов. Различий в частоте развития кандидоза в зависимости от применяемой лекарственной формы (небулайзер или густая суспензия выявлено не было). Терапия

кандидоза пищевода проводится противогрибковыми препаратами системного действия (обычно флуконазолом**) *per os* [1,21]. Орофарингеальный кандидоз может быть купирован применением топических антифунгальных препаратов [1].

Существуют некоторые опасения, касающиеся возможного влияния заглываемых топических стероидов на секрецию эндогенного кортизола, особенно у детей. Пациентам детского возраста, принимающим высокие дозы топических стероидов, рекомендуется регулярное мониторирование уровня сывороточного кортизола с целью профилактики развития надпочечниковой недостаточности [1,3,66-81].

На территории РФ доступны лишь флутиказон в форме дозированного аэрозоля для ингаляций и раствор #будесонида** для небулайзерной терапии. В инструкциях к доступным на территории РФ формам для топической глюкокортикоидной терапии отсутствует указание о применении этих препаратов с целью лечения ЭоЭ. В связи с этим перед назначением топической глюкокортикоидной терапии необходимо проведение врачебной комиссии и обсуждение с пациентами и/или законными представителями соотношения пользы и потенциального вреда назначаемых препаратов.

В РФ дозированные аэрозоли с #флутиказоном содержат 50 мкг/доза, 125 мкг/доза и 250 мкг/доза, препарат можно назначить по 875 мкг 2 раза в день (комбинируя аэрозоли, содержащие 250 мкг и 125 мкг в одной дозе).

- Рекомендуется рассмотреть проведение мониторинга уровня кортизола (исследование уровня общего и свободного кортизола в крови, уровня свободного кортизола в моче) детям, получающим высокие дозы топической глюкокортикоидной терапии в течение длительного времени, а также в случае одновременного использования интраназальных стероидов (например, с целью лечения аллергического ринита) – для своевременной диагностики и терапии надпочечниковой недостаточности [21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Потенциальным значимым побочным эффектом топической глюкокортикоидной терапии является угнетение функции коры надпочечников (особенно у детей). В большинстве рандомизированных клинических исследований не было зафиксировано снижения суточного уровня кортизола в крови и в моче [67,72,73,79].

Назначение #флутиказона в дозе 220–880 мкг/сут и #будесонида** в дозе 0,5–1 мг в сутки в течение 8–43 недель не приводят к снижению уровня кортизола. До настоящего времени не было зафиксировано отрицательного влияния применения топических стероидов на темп роста у детей [155]. Тем не менее, имеются данные, что длительная (более 6 месяцев) глюкокортикоидная терапия может приводить к снижению функции коры надпочечников у 10% детей [80] и субоптимальному уровню стимулированного кортизола [81].

- Применение глюкокортикоидов (системных) для лечения ЭоЭ не рекомендовано вследствие риска развития побочных эффектов [1,21,66,156].

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

Комментарии: Доказано, что системные и топические кортикостероиды

одинаково эффективны в достижении клинической и гистологической ремиссии ЭоЭ. В рандомизированном клиническом исследовании, сравнивавшем эффективность и безопасность #преднизолон** в дозе 1 мг/кг массы тела дважды в день по сравнению с топическим применением #флутиказона (впрыск-глоток: 2 впрыска 4 раза в день; 110 мкг на впрыск для детей от 1-10 лет и 220 мкг для детей старше 10 лет) в течение 12 недель было показано, что оба препарата одинаково эффективны в достижении клинической и гистологической ремиссии. Однако системные побочные эффекты, такие как повышение аппетита, увеличение массы тела, кушингоид развивались у 40 % больных, принимавших #преднизолон**. В то время как топическая глюкокортикоидная терапия сопровождалась кандидозом пищевода лишь у 15% больных [66].

- Рекомендовано рассмотреть дупилумаб** для лечения пациентов с ЭоЭ в возрасте от 12 лет и старше массой тела от 40 кг и выше в дозировке 300 мг каждую неделю (1 инъекция 1 раз в неделю) с целью индукции и поддержания ремиссии [1,159].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств –2)

Комментарии: Дупилумаб** представляет собой человеческие моноклональные антитела к субъединице альфа рецептора IL-4R α – общей для IL-4 и 13 [97-102].

Возможности использования дупилумаба** при ЭоЭ изучены в исследовании TREEE у взрослых и детей от 12 -17 лет, массой тела не менее 40 кг, введение препарата проводилось 1 раз в неделю в течение 52 недель (завершено исследование фазы 3)[107,159].

По результатам исследования доля пациентов, достигших гистологической ремиссии к 24 неделе лечения (максимальное число интраэпителиальных эозинофилов пищевода ≤ 6 эозинофилов при увеличении $\times 400$) в группах пациентов, получавших дупилумаб 300 мг 1 раз в неделю, составила 58,8 %. Доля пациентов с гистологической ремиссией, наблюдаемой через 24 недели, сохранялась до 52-й недели.

Применение дупилумаба** у пациентов с ЭоЭ привело к значимому снижению выраженности дисфагии, оцениваемой с помощью опросника DSQ (Dysphagia Symptom Questionnaire [162]). Абсолютное изменение баллов по опроснику DSQ относительно исходного уровня (скорректированное среднее значение) в группах пациентов, получавших дупилумаб** 300 мг 1 раз в неделю, составило -23,78 балла (скорректированная средняя разность с плацебо составила -9,92). Снижение выраженности дисфагии наблюдалось уже на 4 неделе и сохранялось до 24-й недели (лечение дупилумабом** обеспечивало статистически значимое улучшение скорректированного среднего значения оценки DSQ по сравнению с плацебо). Клиническое улучшение, наблюдаемое через 24 недели при применении дупилумаба в дозе 300 мг 1 р/нед, сохранялось до 52-й недели.

Дупилумаб** характеризовался благоприятным профилем безопасности. Терапия дупилумабом не требует проведения дополнительных лабораторных или инструментальных обследований и рутинного мониторинга лабораторных показателей до и во время лечения [159].

На основании полученных результатов препарат зарегистрирован в США в мае 2022 г. для лечения эозинофильного эзофагита у взрослых и детей от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг [107]. В 2023 г дупилумаб** зарегистрирован в РФ для лечения ЭоЭ.

В июле 2022 г. представлены положительные результаты исследования 3 фазы применения #дупилумаба** у детей с эозинофильным эзофагитом в возрасте от 1 года до 11 лет [108]. В 3 фазе исследования приняли участие 102 ребенка, которые получали дупилумаб в зависимости от массы тела в более высокой дозе (n=37) или в низкой дозе (n=31), либо получали плацебо (n=34). Через 16 недель у 68 % детей, получавших более высокие дозы, и у 58 % пациентов, получавших более низкие дозы дупилумаба, была достигнута гистологическая ремиссия заболевания (пиковое число внутриэпителиальных эозинофилов в пищеводе ≤ 6 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении). В группе плацебо ремиссия наблюдалась у 3% детей ($p < 0,0001$ для обеих групп). Результаты по безопасности в целом соответствовали известному профилю безопасности дупилумаба у пациентов с ЭоЭ для детей и взрослых в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг [107,108,159].

На основании полученных результатов в январе 2024 г. препарат зарегистрирован в США для лечения эозинофильного эзофагита у детей от 1 года до 11 лет с массой тела не менее 15 кг [108].

- Не рекомендованы ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), омализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб**, #бенрализумаб** для лечения ЭоЭ в связи с недостаточной эффективностью [1,21, 91–101,160].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-3)

Комментарии: известно, что экспрессия T2-ассоциированных цитокинов (IL-4, 5, 13) в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ значительно повышена [91].

В патогенезе ЭоЭ IL-5 является ключевым цитокином, который стимулирует пролиферацию эозинофилов в костном мозге, их экспансию в слизистую оболочку пищевода и увеличивает продолжительность жизни эозинофилов [92,93]. IL-5 продуцируется T-хелперами 2 типа, мастоцитами, эозинофилами.

В экспериментах на мышах IL-5 вызывал развитие эозинофилии пищевода, тогда как нейтрализация данного цитокина приводила к купированию эзофагита [93]. Эти наблюдения послужили поводом к проведению исследований по изучению эффективности человеческих моноклональных антител к IL-5 в лечении ЭоЭ. К сожалению, использование препаратов меполизумаб**, реслизумаб** не оказало значимого влияния на клиническую картину заболевания, несмотря на некоторое снижение интенсивности эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [94,96]. В настоящее время закончены исследования 3 фазы с использованием препарата бенрализумаб** [161], представляющего собой моноклональные антитела к рецептору IL-5 (анти-IL-5Ra) [95,96]. Предварительные результаты 3 фазы клинических исследований показали высокую эффективность #бенрализумаба** в купировании эозинофильной инфильтрации стенки пищевода, однако низкую клиническую эффективность, что не позволило одобрить препарат для лечения ЭоЭ [157,158, 160].

Бенрализумаб**, меполизумаб**, реслизумаб** не зарегистрированы в РФ и других странах для терапии пациентов с эозинофильным эзофагитом.

- Не рекомендовано применение #азатиоприна** и #меркаптопурина** для лечения ЭоЭ в связи с недостаточной эффективностью [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: В литературе описано лишь 3 случая стероидо – резистентного течения ЭоЭ, при котором назначение #азатиоприна** взрослым пациентам в дозе 2–2,5 мг и #меркаптопурина** привело к индукции и поддержанию ремиссии. Однако после отмены терапии наступил рецидив [83].

- Не рекомендовано применение антигистаминных средств системного действия, а также #монтелукаста** и #кромоглициевой кислоты** для лечения ЭоЭ в связи с неэффективностью [1,21].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии: Антигистаминные средства системного действия, с успехом используемые в лечении аллергического ринита, оказались абсолютно несостоятельны в купировании симптомов и влиянии на выраженность эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода у больных ЭоЭ [84,85].

Еще один препарат, препятствующий дегрануляции тучных клеток (мастоцитов), #кромоглициевая кислота** (для перорального применения), также показал свою неэффективность при лечении 14 больных ЭоЭ детей, несмотря на доказанную роль мастоцитов в патогенезе ЭоЭ [86].

#Монтелукаст, используемый в высоких дозах (10–100 мг) [87] у взрослых и стандартных дозах у детей [88], приводил к некоторому клиническому улучшению, однако гистологической ремиссии на фоне приема #монтелукаста** достигнуть не удалось. В рандомизированном контролируемом исследовании эффективность #монтелукаста** (20 мг/сутки) в поддержании ремиссии, индуцированной топической глюкокортикоидной терапией была сопоставима с плацебо [89]. В серии проспективных наблюдений за взрослыми больными, у которых ремиссия была достигнута на фоне применения топической глюкокортикоидной терапии, применение #монтелукаста** в качестве поддерживающей терапии привело к рецидиву эозинофильного воспаления в течение 3-месячного периода [90].

- Пациентам с ЭоЭ рекомендовано оценивать эффективность медикаментозной терапии и диетических режимов через 8–12 недель после начала лечения путем проведения ЭГДС с множественной биопсией из пищевода на фоне продолжающегося приема препаратов и/или соблюдения диеты [1,21].

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

Комментарии: Степень активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода при ЭоЭ не коррелирует с выраженностью симптомов заболевания. Для оценки эффективности лечения и контроля за активностью воспалительного процесса необходимо гистологическое исследование биоптатов. Критерием эффективности лечения служит достижение гистологической ремиссии заболевания (менее 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении x400).

3.3. Эндоскопическое лечение

- Пациентам с ЭоЭ со стриктурами и/или стенозами пищевода, приводящими к стойкой дисфагии и эпизодам вклинения пищи в пищевод, рекомендовано рассмотреть проведение баллонной дилатации эндоскопическим доступом или бужирования пищевода эндоскопическим доступом для облегчения клинической симптоматики [1,21].

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

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

Дилатация пищевода приводит к облегчению/разрешению дисфагии у 75% (95% CI 58–93%) пациентов [82]. Применение дилатации пищевода значительно облегчает проявление дисфагии у пациентов с пищеводными стриктурами, если ранее проводимая медикаментозная терапия не была успешной. Осложнения (перфорации, кровотечения, загрудинная боль) эндоскопической дилатации пищевода возникают редко (в 0,1–0,3% случаев). После эндоскопической дилатации пациентов может беспокоить загрудинная боль (треть больных в первые дни после дилатации пищевода и до 2% в отдаленный постоперационный период) [1,3,82].

Эндоскопическую дилатацию или бужирование рекомендуется проводить пациентам со стриктурами и стенозом пищевода (при диаметре пищевода <13 мм) после пробного курса медикаментозной терапии.

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

Эндоскопическая дилатация не оказывает влияния на иммуно-воспалительный процесс в слизистой оболочке, данная процедура проводится с целью снижения выраженности клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода.

3.4. Иное лечение

- Рекомендовано пациентам с ЭоЭ, не отвечающим на медикаментозную терапию и/или со значимыми появлениями атопических заболеваний, провести консультацию врача-аллерголога-иммунолога с целью уточнения сопутствующей патологии и оптимизации ее терапии [1].

Комментарии: сопутствующие атопические заболевания нередко встречаются у пациентов с ЭоЭ, оптимизация их терапии может быть полезна.

При выявлении атопических заболеваний проводится лечение согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

Методы реабилитации при ЭоЭ не разработаны.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

Первичная профилактика ЭоЭ не разработана. Вторичная профилактика направлена на предотвращение развития осложнений, таких как стриктуры и стенозы, и включает в себя своевременную диагностику заболевания, постоянную поддерживающую медикаментозную терапию и проведение ЭГДС с биопсией из пищевода с периодичностью 1 раз в год.

ЭоЭ не является противопоказанием для вакцинации.

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Пациентам с ЭоЭ, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.

Ведением пациентов с ЭоЭ обычно занимается врач-гастроэнтеролог с участием других врачей (аллерголога-иммунолога, педиатра, терапевта) при необходимости.

Чаще госпитализация осуществляется в педиатрическое (дети до 18 лет)/терапевтическое или гастроэнтерологическое (взрослые) отделения, при необходимости – в отделение хирургического профиля в зависимости от доминирующих симптомов заболевания.

Показания для плановой госпитализации: нарастание дисфагии, при необходимости – подбор терапии и ее коррекция; системная терапия дупилумабом** в условиях дневного и круглосуточного стационаров (для взрослых и детей).

Показания для экстренной/неотложной госпитализации: острая обтурационная дисфагия (эпизод вклинения пищи в пищевод).

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Эозинофильный эзофагит был выделен в отдельную нозологию лишь около 30 лет назад, в связи с чем данные о частоте развития осложнений или спонтанных ремиссий, прогнозе заболевания, сроках поддерживающей терапии по сей день остаются скудными и противоречивыми.

В целом ЭоЭ характеризуется доброкачественным течением. В литературе нет данных о развитии рака пищевода на фоне ЭоЭ. Другой особенностью заболевания является крайне медленное его прогрессирование. Скорее всего, это связано с тем, что выраженность дисфагии у пациентов с ЭоЭ зависит в первую очередь от фибротического ремоделирования стенки пищевода, которое при ЭоЭ происходит в течение нескольких лет/десятилетий. Кроме того, больные постепенно адаптируются к возникающим симптомам, более тщательно пережевывают пищу, обильно запивают ее водой, избегают продуктов с твердой и грубой текстурой.

Благоприятное течение заболевания подтверждается также данными о том, что даже кратковременное медикаментозное лечение ЭоЭ приводит к многомесячной ремиссии заболевания. Дилатация стриктур пищевода обеспечивает купирование дисфагии на срок до 1 года даже при отсутствии противовоспалительной медикаментозной терапии.

Существующая модель прогрессирования ЭоЭ отражает постепенный переход от воспалительных изменений к фиброзу и стенозу пищевода с развитием дисфагии у большинства больных ЭоЭ (рисунок 9). В случае своевременного начала медикаментозной терапии и диетических ограничений на ранних стадиях заболевания возможно замедление прогрессирования фибротических изменений. Описаны случаи возникновения спонтанных ремиссий заболевания (без применения медикаментозной терапии или диет), однако они нехарактерны для ЭоЭ и являются скорее исключением. Имеющиеся на современном этапе данные не позволяют сформулировать однозначные рекомендации относительно длительности поддерживающей терапии при ЭоЭ.

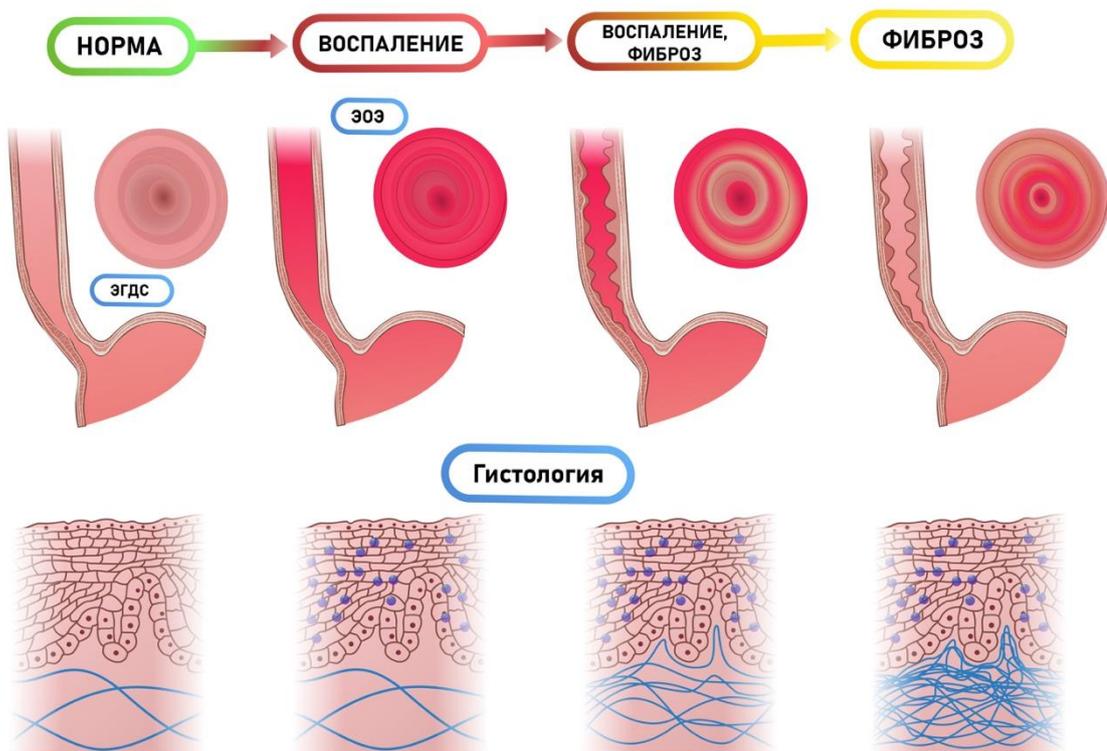


Рисунок 9. Естественное течение (при отсутствии лечения) ЭоЭ

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Проведена ЭГДС с биопсией из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода (как минимум из 2 отделов пищевода, не менее 6 биоптатов) пациентам с подозрением на ЭоЭ при диагностике	(да/нет)
2	Назначена элиминационная диета и/или ИПН или топическая глюкокортикоидная терапия или дупилумаб**	(да/нет)
3	Проведено контрольное эндоскопическое исследование пищевода через 8–12 недель после назначения медикаментозной терапии или диеты с проведением множественной биопсии (не менее 6 биоптатов) для оценки эффективности лечения	(да/нет)
4	Проведена эндоскопическая дилатация или бужирование пищевода при повторяющихся эпизодах вклинения пищи в пищевод и/или тяжелой дисфагии, не купирующихся на фоне медикаментозной терапии и диеты	(да/нет)
6	Назначена постоянная поддерживающая медикаментозная терапия в минимально эффективной дозировке или эффективная диета	(да/нет)
7	Проведено эндоскопическое наблюдение 1 раз в год (ЭГДС с биопсией из пищевода) пациентам с диагностированным ЭоЭ	(да/нет)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, Morris D, Epstein J, Novelli MR, Hunter H, Cordell A, Hall S, Hayat JO, Kapur K, Moore AR, Read C, Sami SS, Turner PJ, Trudgill NJ. 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 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327326>.
2. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М., 2013. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu eozinofil'nogo ezofagita. M., 2013. (In Russ.)]
3. Кайбышева В. О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит, Издательство Медиа Сфера, 2021

4. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В., Ильчишина Т.А., Печникова В.В., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):58-83. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019801158>
5. 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. Kaibysheva VO, Mikhaleva LM, Nikonov EL, Shapoval'yants SG. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2019;8(2):5072. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802150>
6. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3-15. <https://doi.org/10.1111/apt.13441>
7. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2013;25:47-5. <https://doi.org/10.1111/nmo.12009>
8. Warners M, de Rooij WE, Van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Large Increase in Incidence of Eosinophilic Esophagitis Over the Last 20 Years in the Netherlands: Results from a Nationwide Pathology Database. *Gastroenterology* 2017;152:862-863. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(17\)32964-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(17)32964-5)
9. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004;351:940-1.
10. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319-332. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.06>
11. Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD, Zinsmeister AR, Smyrk TC, Elias RM, Locke GR, Talley NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1055-61. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023>
12. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, Urbanski SJ, Beck P, Storr M. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:950-8. <https://doi.org/10.1111/apt.12053>
13. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:662-70. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
14. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, Vavricka S, Sempoux C, Straumann A, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic

- esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy* 2015;70:1633-9. <https://doi.org/10.1111/all.12733>
15. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:418-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.006>
 16. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>.
 17. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018 Jan;154(2):346-359. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066>
 18. Lucendo AJ, Friginal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus* 2011;24:E11-5. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01167.x>
 19. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, et al. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:598- 600. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.02.003>
 20. Jackson WE, Mehendiratta V, Palazzo J, et al. Boerhaave's syndrome as an initial presentation of eosinophilic esophagitis: a case series. *Ann Gastroenterol* 2013;26:166-169.
 21. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017; 5(3): 335-358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
 22. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Иванова Е.В., Федоров Е.Д. Эозинофильный эзофагит: обзор литературы и описание собственного наблюдения. *РЖГГК*;2012: 1. 71–81. [Ivashkin V.T., Baranskaya E.K., Kaibysheva V.O., Ivanova E.V., Fedorov E.D. Eozinofil'nyi ezofagit: obzor literatury i opisaniye sobstvennogo nablyudeniya // RZhGGK. 2012: 1. 71–81. (In Russ.)]
 23. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305–1313.
 24. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
 25. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
 26. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, et al. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med* 2015;128:196–199. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.08.007>

27. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–319.
28. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–721.
29. Peery AF, Cao H, Dominik R, et al. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:475–480. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.02.026>
30. Dellon ES, Speck O, Woodward K. The patchy nature of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis: Insights from pathology samples from a clinical trial. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl):Su-1129. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(12\)61626-6](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(12)61626-6)
31. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:112–9.
32. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–996. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
33. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-95. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301817>
34. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-13; <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.08.030>
35. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–2.
36. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134–40.
37. Warners MJ, Oude Nijhuis RAB, de Wijkerslooth LRH, et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol* 2018;113:836–44.
38. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759- 766. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.468>
39. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic

review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639–1648.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006>

40. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363–368.
41. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461–467. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.021>
42. Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, et al. Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:386–388. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c>
43. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SLW, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1272–1279. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.034>
44. Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, et al. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1200–1202. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.027>
45. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097–1102.
46. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1570–1578. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.023>
47. Kagalwalla AF, Shah A, Li BUK, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145–149. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503>
48. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093–1099. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.023>
49. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. Allergy tests do not predict food triggers in adult patients with eosinophilic oesophagitis. A comprehensive prospective study using five modalities. *Aliment Pharmacol Ther* 2016 ;44:223– 233. <https://doi.org/10.1111/apt.13676>
50. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:711–716. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318268da40>
51. Kruszewski PG, Russo JM, Franciosi JP, et al. Prospective, comparative effectiveness trial of cow's milk elimination and swallowed fluticasone for pediatric eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus* 2016;29:377–384. <https://doi.org/10.1111/dote.12339>

52. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.038>
53. Gonsalves N, Yang G-Y, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.001>
54. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: a prospective study on the food cause of the disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:797–804. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.664>
55. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366–372. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.443>
56. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313–1319. <https://doi.org/10.1007/s10620-009-0859-4>
57. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, Spechler SJ, Souza RF. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013 Jun;62(6):824-32. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302250>.
58. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, et al. Eosinophils in the esophagus--peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
59. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96–100. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.042>
60. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 110–117. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019>
61. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704–710. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001019>
62. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.041>

63. Cheng E, Zhang X, Wilson KS, Wang DH, Park JY, Huo X, Yu C, Zhang Q, Spechler SJ, Souza RF. JAK-STAT6 Pathway Inhibitors Block Eotaxin-3 Secretion by Epithelial Cells and Fibroblasts from Esophageal Eosinophilia Patients: Promising Agents to Improve Inflammation and Prevent Fibrosis in EoE. *PLoS One*. 2016 Jun 16;11(6):e0157376. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157376>.
64. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238–1254. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.055>
65. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567–1575. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.314>
66. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:165–173.
67. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:742–749. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.03.018>
68. Gupta SK, Vitanza JM, Collins MH. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:66–76. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.05.021>
69. Dohil R, Newbury R, Fox L, et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010;139:418–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.05.001>
70. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–1391.
71. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012;143:321–324. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.049>
72. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:324–333. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.019>
73. Miehleke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–399. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308815>
74. Tan N Di, Xiao YL, Chen MH. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis* 2015;16:431–442. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12265>

75. Sawas T, Dhalla S, Sayyar M, et al. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:797–806. <https://doi.org/10.1111/apt.13147>
76. Murali AR, Gupta A, Attar BM, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 31:1111-1119. <https://doi.org/10.1111/jgh.13281>
77. Chuang M-YA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta- analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.9>
78. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:400–409. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.01.017>
79. Philla KQ, Min SB, Hefner JN, et al. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28:1101–1106. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0260>
80. Golekoh MC, Hornung LN, Mukkada VA, et al. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr* 2016;170:240–245. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.026>
81. Harel S, Hursh BE, Chan ES, et al. Adrenal suppression in children treated with oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:190–193. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000848>
82. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:713–720. <https://doi.org/10.1111/apt.12438>
83. Netzer P, Gschossmann JM, Straumann A, et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:865–869.
84. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:140–149. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.04.009>
85. Arias A, Lucendo AJ, Martinez-Fernandez P, et al. Dietary treatment modulates mast cell phenotype, density, and activity in adult eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2016;46:78–91. <https://doi.org/10.1111/cea.12504>
86. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198–1206.
87. Attwood SEA, Lewis CJ, Bronder CS, et al. Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. *Gut* 2003;52:181–185.

88. Stumphy J, Al-Zubeidi D, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus. Australia*; 2011;24(4):229–34. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01134.x>
89. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, Smyrk TC, Katzka DA. Montelukast Does not Maintain Symptom Remission After Topical Steroid Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):214-221.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.09.013>
90. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jimenez-Contreras S, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:3551–3558. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1775-y>
91. Straumann A, Bauer M, Fischer B, Blaser K, Simon H-U. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a Th2-type allergic inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(6): 954–61
92. O’Byrne PM, Inman MD, Parameswaran K. The trials and tribulations of IL-5, eosinophils, and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(4):503–8.
93. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology.* 2003; 125(5):1419–27.
94. Straumann A, Conus S, Grzonka P, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo- controlled, double-blind trial. *Gut* 2010;59:21–30. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558>
95. Assa’ad AH, Gupta SK, Collins MH, et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2011;141:1593–1604. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.044>
96. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:456–463. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.044>
97. Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD, Mingler M, Fischetti CA, et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13R α 2-inhibited pathway. *J Immunol.* 2010; 185(1):660–69. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000471>
98. Doran E, Cai F, Holweg CTJ, Wong K, Brumm J, Arron JR. Interleukin-13 in Asthma and Other Eosinophilic Disorders. *Front Med (Lausanne).* 2017 Sep 19;4:139. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00139>
99. Davis BP, Stucke EM, Khorki ME, et al. Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13- induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight* 2016;1:86355. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86355>

100. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:500-7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>.
101. Blanchard C, Mishra A, Saito-Akei H, Monk P, Anderson I, Rothenberg ME. Inhibition of human interleukin-13-induced respiratory and oesophageal inflammation by anti-human-interleukin-13 antibody (CAT-354). *Clin Exp Allergy*. 2005; 35(8):1096–103.
102. Spergel BL, Ruffner MA, Godwin BC et al. Improvement in eosinophilic esophagitis when using dupilumab for other indications or compassionate use. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 May;128(5):589-593. doi: 10.1016/j.anai.2022.01.019. Epub 2022 Jan 25. PMID: 3508581
103. Laserna-Mendieta EJ, Casabona S, Guagnozzi D, et al. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoEconnect registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52:798–807.
104. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:74–86.
105. Straumann A, Lucendo AJ, Miehke S, et al. Budesonide Orodispersible tablets maintain remission in a randomized, placebo-controlled trial of patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2020;159:1672–85.
106. Валитова Э.Р., Эмбутниекс Ю.В., Березина О.И., Бордин Д.С., Хомерики С.Г., Казакова С.С. Эозинофильный эзофагит. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(10):115-119.
107. Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients with Eosinophilic Esophagitis (EoE). Электронный ресурс: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617>.
108. Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients with Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EoE KIDS). Электронный ресурс: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394351>
109. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, Collins MH, Gonsalves N, Falk GW, Spergel JM, Hirano I, Chehade M, Schoepfer AM, Menard-Katcher C, Katzka DA, Bonis PA, Bredenoord AJ, Geng B, Jensen ET, Pesek RD, Feuerstadt P, Gupta SK, Lucendo AJ, Genta RM, Hiremath G, McGowan EC, Moawad FJ, Peterson KA, Rothenberg ME, Straumann A, Furuta GT, Aceves SS. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *Gastroenterology*. 2022 Jul;163(1):59-76. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.025. Epub 2022 May 20. PMID: 35606197; PMCID: PMC9233087.
110. Gomez Torrijos E, Gonzalez-Mendiola R, Alvarado M, Avila R, Prieto-Garcia A, Valbuena T, Borja J, Infante S, Lopez MP, Marchan E, Prieto P, Moro M, Rosado A, Saiz V, Somoza ML, Uriel O, Vazquez A, Mur P, Poza-Guedes P, Bartra J. Eosinophilic Esophagitis: Review and Update. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Oct

9;5:247. doi: 10.3389/fmed.2018.00247.

111. Barni S, Arasi S, Mastrorilli C, Pecoraro L, Giovannini M, Mori F, Liotti L, Saretta F, Castagnoli R, Caminiti L, Cianferoni A, Novembre E. Pediatric eosinophilic esophagitis: a review for the clinician. *Ital J Pediatr.* 2021 Nov 22;47(1):230. doi: 10.1186/s13052-021-01178-2
112. Young E., Philpott H. Pathophysiology of Dysphagia in Eosinophilic Esophagitis: Causes, Consequences, and Management. *Dig Dis Sci.* 2022; 67(4): 1101–1115
113. Shoda T, Wen T, Aceves SS, Abonia JP, Atkins D, Bonis PA, Caldwell JM, Capocelli KE, Carpenter CL, Collins MH, Dellon ES, Eby MD, Gonsalves N, Gupta SK, Falk GW, Hirano I, Menard-Katcher P, Kuhl JT, Krischer JP, Leung J, Mukkada VA, Spergel JM, Trimarchi MP, Yang GY, Zimmermann N, Furuta GT, Rothenberg ME; Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR). Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;3(7):477-488. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30096-7.
114. Keely S, Talley NJ. Endophenotyping eosinophilic oesophagitis: a new era for management? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jul;3(7):449-450. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30134-1.
115. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, Collins MH, Furuta GT, Hirano I. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy.* 2012 Apr. 67(4):477-90
116. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American journal of gastroenterology.* 2013
117. Hirano I. Role of advanced diagnostics for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis.* 2014;32(1-2):78-83.
118. Warners MJ, Hindryckx P, Levesque BG, Parker CE, Shackelton LM, Khanna R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Feagan BG, Bredenoord AJ, Jairath V. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2017 Nov;112(11):1658-1669].
119. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Esophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with esophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40:1333–1340.
120. Nelson MJ, Miller FH, Moy N, et al. Comparison of endoscopy and radiographic imaging for detection of esophageal inflammation and remodeling in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2018; 87:962–968.
121. Hassan M, Aceves S, Dohil R, et al. Esophageal compliance quantifies epithelial remodeling in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019; 68:559–565.

122. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017; 30:1–8.
123. Muir A, Falk GW. Eosinophilic Esophagitis: A Review. *JAMA*. 2021 Oct 5;326(13):1310-1318. doi: 10.1001/jama.2021.14920
124. Campora M, Mastracci L, Carlin L, Unti E, Parente P, Fassan M, Ferro J, Errico ME, Donofrio V, Grillo F. Pathologist's approach to paediatric and neonatal eosinophilic gastrointestinal disorders. *Pathologica*. 2022 Feb;114(1):79-88
125. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiu S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2017 Feb 1;30(3):1-8. doi: 10.1111/dote.12470. PMID: 26857345; PMCID: PMC5373936.
126. Zand Irani M, Talley NJ, Ronkainen J, Aro P, Andreasson A, Agreus L, Vieth M, Jones MP, Walker MM. Neutrophils, eosinophils, and intraepithelial lymphocytes in the squamous esophagus in subjects with and without gastroesophageal reflux symptoms. *Hum Pathol*. 2021 Sep;115:112-122.
127. Gentile N, Katzka D, Ravi K, Trenkner S, Enders F, Killian J, Kryzer L, Talley NJ, Alexander J. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1333-40. doi: 10.1111/apt.12977.
128. Binkovitz LA, Lorenz EA, Di Lorenzo C, Kahwash S. Pediatric eosinophilic esophagitis: radiologic findings with pathologic correlation. *Pediatr Radiol*. 2010 May;40(5):714-9. doi: 10.1007/s00247-009-1484-2.
129. Gonzalez Ayerbe JI, Hauser B, Salvatore S, Vandenplas Y. Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019 Mar;22(2):107-121
130. Iwakiri K, Fujiwara Y, Manabe N, Ihara E, Kuribayashi S, Akiyama J, Kondo T, Yamashita H, Ishimura N, Kitasako Y, Iijima K, Koike T, Omura N, Nomura T, Kawamura O, Ohara S, Ozawa S, Kinoshita Y, Mochida S, Enomoto N, Shimosegawa T, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):267-285].
131. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:631-633
132. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:931-934

133. J.M. Spergel Allergy testing in eosinophilic esophagitis. UpToDate. December 2022
134. Cotton CC, Erim D, Eluri S, et al. Cost utility analysis of topical steroids compared with dietary elimination for treatment of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017; 15:841–9
135. Kagalwalla A, Amsden K, Makhija MM, et al. A multicenter study assessing the clinical, endoscopic and histologic response to four food elimination diet for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148(Suppl 1):S-30].
136. Hirano, E. S. Chan, M. Rank et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020; 158: 1776-1786
137. Khokhar D., Marella S., Idelman G., Chang J.W., Chehade M., Hogan S.P. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy*. 2022; 52(10): 1142–1156.
138. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1):208-217
139. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184(7):4033-4041.
140. Visaggi P, Ghisa M, Marabotto E, Venturini A, Stefani Donati D, Bellini M, Savarino V, de Bortoli N, Savarino E. Esophageal dysmotility in patients with eosinophilic esophagitis: pathogenesis, assessment tools, manometric characteristics, and clinical implications. *Esophagus*. 2023 Jan;20(1):29-38.
141. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, van Rhijn BD, Van Ampting MT, Harthoorn LF, de Jonge WJ, Smout AJ, Bredenoord AJ. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Mar;45(6):777-787. doi: 10.1111/apt.13953. Epub 2017 Jan 23. PMID: 28112427; PMCID: PMC5324627
142. Peterson KA, Boynton KK. Which patients with eosinophilic esophagitis (EoE) should receive elemental diets versus other therapies? *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:364.
143. Groetch M, Venter C, Skypala I, et al. Dietary therapy and nutrition management of eosinophilic esophagitis: a work group report of the American Academy of allergy, asthma, and immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:312–24
144. Cianferoni A, Shuker M, Brown-Whitehorn T, et al. Food avoidance strategies in eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2019;49:269-284
145. Sova C, Feuling MB, Baumler M, et al. Systematic review of nutrient intake

- and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract* 2013;28:669–75.
146. Lucendo AJ, Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;14(10):941-952. doi: 10.1080/17474124.2020
 147. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 1312–1319.
 148. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1854–1860
 149. Franciosi JP, Mougey EB, Dellon ES, Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Venkatesh RD, Gupta SK. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. *J Asthma Allergy*. 2022 Feb 26;15:281-302. doi: 10.2147/JAA.S274524. PMID: 35250281; PMCID: PMC8892718
 150. Gutiérrez-Junquera C, Fernández-Fernández S, Cilleruelo ML, et al. Long-term treatment with proton pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:210–6
 151. Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007 Oct;102(10):2271-9; quiz 2280. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01379.x. Epub 2007 Jun 20. PMID: 17581266
 152. Bonis P.A.L., Gupta S.K. Treatment of eosinophilic esophagitis (EoE). UpToDate November 21, 2022
 153. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, Hamdani M, Gupta SK, Hirano I; MP-101-06 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2017 Mar;152(4):776-786.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.11.021.
 154. Hirano I, Collins MH, Katzka DA, Mukkada VA, Falk GW, Morey R, Desai NK, Lan L, Williams J, Dellon ES; ORBIT1/SHP621-301 Investigators. Budesonide Oral Suspension Improves Out-comes in Patients With Eosinophilic Esophagitis: Results from a Phase 3 Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Mar;20(3):525-534.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.022. Epub 2021 Apr 19. Erratum in: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct;20(10):2418. PMID: 33887475
 155. Andrae DA, Hanna MG, Magid MS, et al. Swallowed fluticasone propionate is an effective long-term maintenance therapy for children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1187–1197
 156. Tomizawa Y, Melek J, Komaki Y, Kavitt RT, Sakuraba A. Efficacy of

- Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Aug;52(7):596-606. doi: 10.1097/MCG.0000000000000878. PMID: 28787360.
157. Dellon ES, Spergel JM. Biologics in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jan;130(1):21-27. doi: 10.1016/j.anai.2022.06.015. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35738437; PMCID: PMC10191215.
 158. Tamarit-Sebastian S, Ferrer-Soler FM, Lucendo AJ. Current options and investigational drugs for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2022 Feb;31(2):193-210. doi: 10.1080/13543784.2022.2033207. Epub 2022 Jan 31. PMID: 35072575.
 159. Dellon ES, Rothenberg ME, Collins MH, Hirano I, Chehade M, Bredenoord AJ, Lucendo AJ, Spergel JM, Aceves S, Sun X, Kosloski MP, Kamal MA, Hamilton JD, Beazley B, McCann E, Patel K, Mannent LP, Laws E, Akinlade B, Amin N, Lim WK, Wipperman MF, Ruddy M, Patel N, Weinreich DR, Yancopoulos GD, Shumel B, Maloney J, Giannelou A, Shabbir A. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med.* 2022 Dec 22;387(25):2317-2330
 160. Marc E. Rothenberg, Evan S. Dellon, Margaret H. Collins, Albert J. Bredenoord, Ikuo Hirano, Kathryn A. Peterson, Laura Brooks, Harald Fjallbrant, Hanna K. Grindebacke, Calvin N. Ho, Matthew Keith, Christopher McCrae, Wendy White, Catherine Datto. EFFICACY AND SAFETY OF BENRALIZUMAB IN ADULTS AND ADOLESCENTS WITH EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS: RESULTS FROM THE 24-WEEK DOUBLE-BLIND PERIOD OF THE PHASE 3 MESSINA TRIAL. DDW 2023 Poster.
 161. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04543409: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo Controlled Study to Investigate the Use of Benralizumab for Eosinophilic Esophagitis. NCT04543409, A Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis, <https://beta.clinicaltrials.gov/study/NCT04543409>, Eosinophilic Esophagitis, BIOLOGICAL: Benralizumab|BIOLOGICAL: Matching placebo, AstraZeneca
 162. Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. *J Patient Rep Outcomes.* 2017;1(1):3. doi: 10.1186/s41687-017-0006-5. Epub 2017 Sep 12. PMID: 29757322; PMCID: PMC5934937.
 163. Taft TH, Kern E, Kwiatek MA, Hirano I, Gonsalves N, Keefer L. The adult eosinophilic oesophagitis quality of life questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct;34(7):790-8.
 164. Ma, C.; Bredenoord, A.J.; Dellon, E.S.; Alexander, J.A.; Biedermann, L.; Hogan, M.; Guizzetti, L.; Zou, G.; Katzka, D.A.; Chehade, M.; et al. Reliability and Responsiveness of Endoscopic Disease Activity Assessment in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest. Endosc.* 2022, 95, 1126–1137.e2.
 165. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, Yeniova AÖ, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Fond G, Boyer L, Lee SW, Kwon R, Kim S, Shin YH, Rhee SY, Moon JS, Ko JS, Yon DK, Papadopoulos NG. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic

ПРИЛОЖЕНИЕ А1. СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Мартынов А. И., академик РАН, профессор, д.м.н.; академик Международной академии информационных процессов и технологий, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, Заслуженный врач РСФСР, Лауреат Премии Совета Министров СССР, президент Российского научного медицинского общества терапевтов, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета.

Намазова-Баранова Л.С., академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.; почетный президент Союза педиатров России, советник руководителя НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), главный внештатный специалист педиатр Минздрава России.

Хайтов М.Р., член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России; зав. каф. иммунологии МБФ, ФГАОУ ВО РНИМУ, им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация.

Кайбышева В.О., к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, доцент кафедры гастроэнтерологии ФГУП "НМИЦ терапии и профилактической медицины" Минздрава России, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ №31 им академика Г. М. Савельевой ДЗ г Москвы.

Вишнева Е.А., д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, пресс-секретарь Союза педиатров России, Москва.

Федоров Е.Д., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и заведующий отделом эндоскопии научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова,

МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова и ГБУЗ ГКБ №31 им академика Г. М. Савельевой ДЗ г Москвы.; Советник научно-практического совета Минздрава России.

Михалева Л.М., д.м.н., профессор, директор Научно-исследовательского института морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ "Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского", Москва, Россия.

Ненашева Н.М., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ Российской Федерации, г. Москва.

Малявин А.Г., д.м.н., профессор, генеральный секретарь РНМОТ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета, заместитель начальника управления науки ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России, генеральный директор Центра респираторной медицины, главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ по ЦФО.

Никонов Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

Бордин Д.С., д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта МКНЦ имени А.С. Логинова, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва.

Мухаметова Е.М., к.м.н., детский гастроэнтеролог, врач высшей категории.

Шаповальянц С.Г., д.м.н., профессор, заведующий научно-образовательным центром «Абдоминальная хирургия и эндоскопия» и кафедрой госпитальной хирургии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Иванова Е.В., д.м.н., заведующая отделением эндоскопии клиники К+31.

Пирогов С.С., д.м.н, заведующий отделом эндоскопии МНИОИ им. П.А. Герцена, филиала ФГБУ "НМИЦ Радиологии" МЗ РФ, член экспертного совета МЗ РФ по специальности "Гастроэнтерология".

Кашин С.В., к.м.н., заведующий отделением диагностической и оперативной эндоскопии Ярославской областной клинической онкологической больницы, главный эндоскопист Ярославской области, доцент кафедры терапии с курсом гастроэнтерологии НМИЦ ТПМ, г. Москва.

Куваев Р.О., к.м.н., доцент кафедры гастроэнтерологии ФДПО ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, врач-эндоскопист, гастроэнтеролог эндоскопического отделения ГБУЗ Ярославской области "Клиническая онкологическая больница".

Лохматов М.М., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии и урологии - уроандрологии им. Л.П. Александрова Сеченовского университета, заведующий отделением эндоскопических исследований ФГАУ НМИЦ здоровья детей МЗ РФ.

Горбачев Е.В., к.м.н., врач-эндоскопист ГБУЗ ГКБ №31 им академика Г. М. Савельевой ДЗ г Москвы, ассистент кафедры госпитальной хирургии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Макарова С.Г., д.м.н., профессор, начальник Центра профилактической педиатрии, заведующая отделом профилактической педиатрии, Федеральное государственное автономное учреждение "Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Смолкин Ю.С., д.м.н., профессор кафедры аллергологии и клинической иммунологии ГОУ ИПК ФМБА России. Вице-президент Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России.

Хакимова Р.Ф., д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет».

Алексеева А.А., к.м.н., заведующая многопрофильным педиатрическим дневным стационаром, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Балыкова Л.А., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Медицинского института, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарёва», член Союза педиатров России, Саранск.

Булгакова В.А., д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом научно-информационного развития детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Вахлова И.В., д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, член Союза педиатров России, Екатеринбург.

Валитова Э.Р., к.м.н., заведующая лабораторией функциональной диагностики заболеваний пищевода и желудка ЦНИИ гастроэнтерологии Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова, г. Москва.

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе, главный врач ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, Москва.

Кайтукова Е.В., к.м.н., заместитель руководителя по медицинской деятельности, руководитель консультативно-диагностического центра для детей, старший научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Ковтун О.П., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный педиатр Уральского федерального округа, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, вице-президент Союза педиатров России, Екатеринбург.

Комарова Е.В., д.м.н., заместитель руководителя по экспертизе инновационных методов лечения и реабилитации, главный научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Куличенко Т.В., д.м.н., профессор, руководитель НМИЦ по педиатрии ФГАУО ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Союза педиатров России, Москва.

Курбачева О.М., д.м.н., профессор, заведующая отделением № 85 бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, член Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Москва.

Левина Ю.Г., к.м.н., заведующая отделом клинической аллергологии и иммунологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ФГБУЗ ЦКБ РАН Минобрнауки, член Союза педиатров России, Москва.

Новик Г.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине в Северо-Западном федеральном округе, вице-президент Союза педиатров России, Санкт-Петербург.

Привалова Т.Е., к.м.н., заведующая учебной частью, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Селимзянова Л.Р., к.м.н., ведущий научный сотрудник детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАУО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Сурков А.Н., д.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», врач-гастроэнтеролог, член Союза педиатров России.

Ткаченко М.А., к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. академика А.Ф. Тура ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, член Союза педиатров России, Санкт-Петербург.

Устинова Н.В., д.м.н., заведующая отделом социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», член Союза педиатров России, Москва.

Фомина Д.С., к.м.н., заведующая Центром аллергологии и иммунологии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), член Союза педиатров России, Москва.

Эфендиева К.Е., к.м.н., заместитель руководителя по международным связям и образовательной деятельности, ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского», доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ответственный секретарь Союза педиатров России, Москва.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

ПРИЛОЖЕНИЕ А2. МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе эозинофильного эзофагита, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом диагностики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи общей практики (семейные врачи)
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-эндоскописты
5. Врачи-патологоанатомы
6. Врачи-педиатры
7. Врачи-аллергологи-иммунологи
8. Студенты медицинских ВУЗов, обучающиеся в ординатуре и аспирантуре

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все

рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

ПРИЛОЖЕНИЕ АЗ. СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

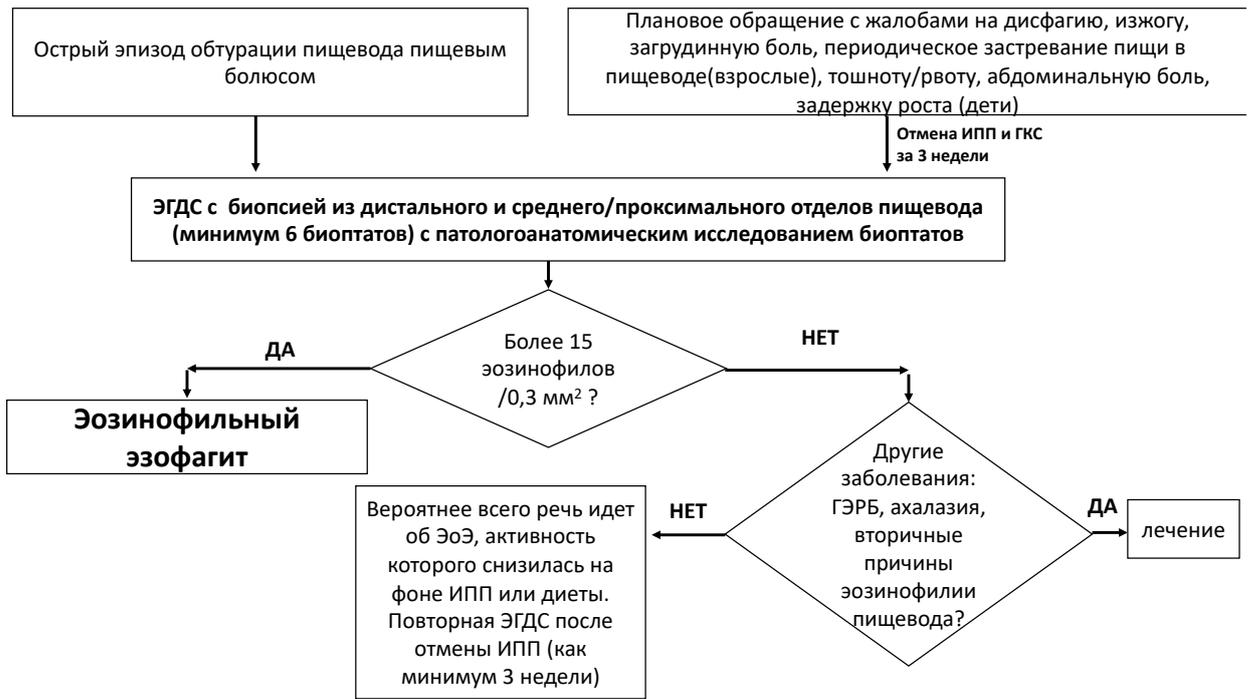
Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16 апреля 2012 г. № 366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 906н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "гастроэнтерология"
3. Приказ Минздрава России (Министерство здравоохранения РФ) от 24 ноября 2021 г. №1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учета и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов»
4. Распоряжение Правительства РФ от 31 декабря 2018 г. № 3053-р «Об утверждении перечней медицинских изделий, имплантируемых в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи и отпускаемых по рецептам на медицинские изделия при предоставлении набора социальных услуг»
5. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье (МКБ – 10);
6. Приказ Минздрава России от 02.05.2023 № 205н «Об утверждении номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

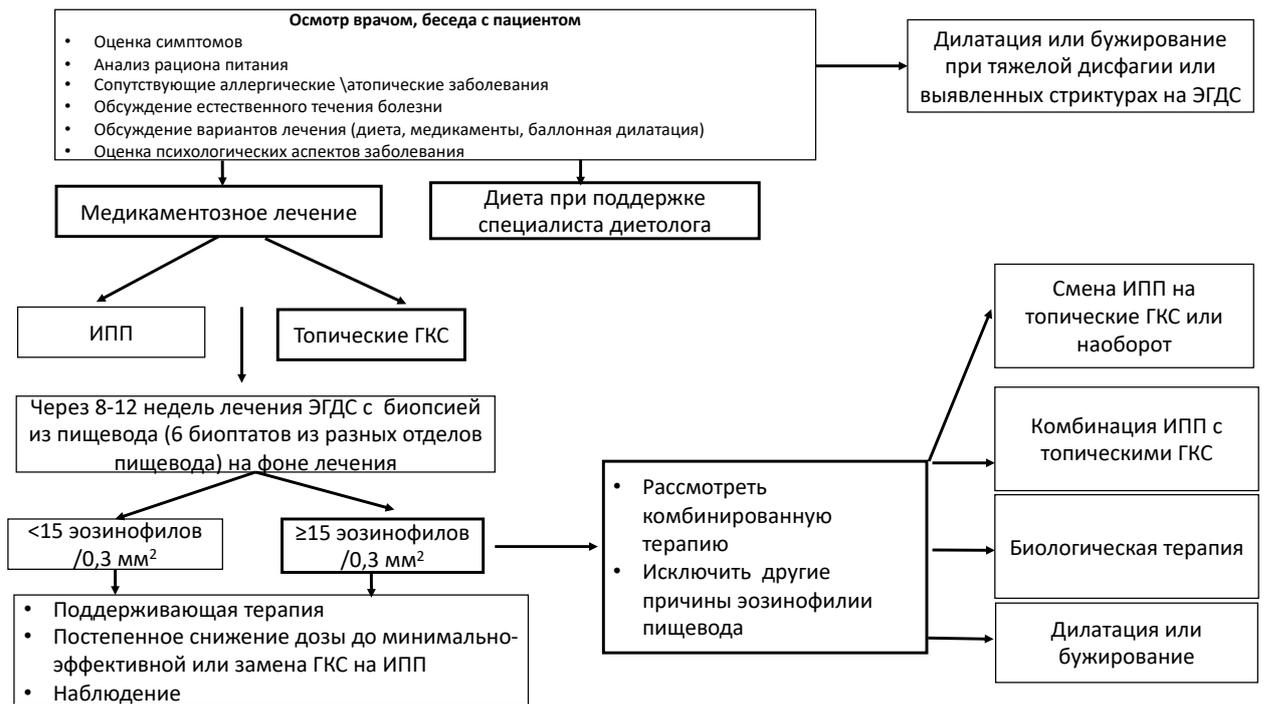
7. Приказ МЗ РФ от 23 июля 2010 г. № 541н. Единый квалификационный справочник должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения.
8. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации" и Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" по вопросам клинических рекомендаций».
9. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации».
10. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
11. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям» от 9 августа 2005 г. № 494
12. Информационное письмо Минздрава России по возможности закупки лекарственного препарата по торговому наименованию (<https://www.rosminzdrav.ru/news/2019/12/18/13043-minzdrav-podgotovil-informatsionnoe-pismo-po-vozmozhnosti-zakupki-lekarstvennogo-preparata-po-torgovomu-naimenovaniyu>);

Информация о лекарственных средствах: <https://grls.rosminzdrav.ru/>

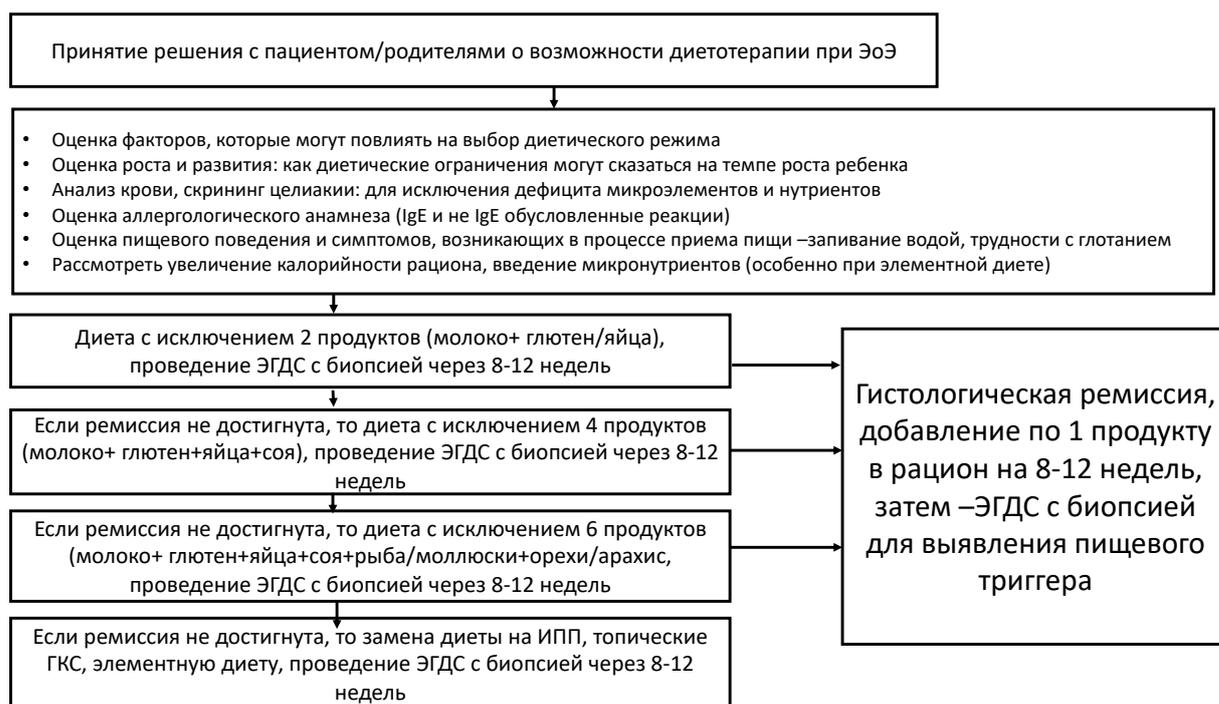
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



Приложение Б1. Алгоритм диагностики эозинофильного эзофагита [1]



Приложение Б2. Алгоритм лечения эозинофильного эзофагита [1]



Приложение Б3. Алгоритм диетотерапии при ЭоЭ [1]

ПРИЛОЖЕНИЕ В. ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

Что такое эозинофильный эзофагит (ЭоЭ)? Это состояние, поражающее пищевод (орган трубчатой формы, по которому пища поступает изо рта в желудок). При ЭоЭ в пищеводе скапливаются клетки, называемые «эозинофилами». Эозинофилы — это клетки, которые чаще всего задействованы при аллергических заболеваниях. В норме эозинофилы не обнаруживаются в пищеводе.

Точная причина развития ЭоЭ до сих пор неясна. Вероятна роль различных аллергенов, особенно пищевых, хотя встречаются ситуации чувствительности к аллергенам, находящимся во вдыхаемом воздухе (аэроаллергенам). Встречаются семейные случаи ЭоЭ, то есть, вероятно наследственная предрасположенность. ЭоЭ встречается в любом возрасте, в том числе, у взрослых.

Каковы проявления (симптомы) эозинофильного эзофагита? В зависимости от возраста человека проявления различаются.

У детей чаще отмечаются затруднения при кормлении (отказ от твердой пищи), тошнота и/или рвота, боль в животе, изжога, избирательность в еде.

У взрослых и подростков наблюдаются затруднения при глотании (ощущения застревания пищи на уровне глотки или груди), медленный прием пищи, избегание твердой пищи, боли в груди или верхней части живота.

Как установить диагноз ЭоЭ? Проводится эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с осмотром слизистой оболочки пищевода. Во время этого исследования кроме осмотра необходимо взять образцы слизистой оболочки пищевода для последующего осмотра под микроскопом. Также, при необходимости, могут проводиться другие исследования по назначению врача.

Как лечится эозинофильный эзофагит? Лечение обычно включает диету или прием лекарств:

Диета: врач может посоветовать вам избегать ряд продуктов: молоко, пшеница и другие глютен-содержащие злаки, бобовые, яйца, некоторые орехи, морепродукты. Для оценки эффективности диеты через 8–12 недель будет проводиться повторное эндоскопическое исследование пищевода. Если по результатам ЭГДС с биопсией окажется, что диета была эффективной и достигнута ремиссия заболевания, то возможно постепенное введение в рацион по одному из исключенных продуктов. Как правило, в процессе лечения может потребоваться проведение нескольких ЭГДС.

Лекарства и другие виды лечения: врач может назначить лекарства, которые способны подавить воспаление в пищеводе, уменьшить проявления болезни и снизить количество эозинофилов в пищеводе (для подтверждения эффективности лечения потребуется провести повторную ЭГДС с биопсией). В настоящее время показание «эозинофильный эзофагит» отсутствует в инструкции у большинства препаратов, которые применяются для его лечения. Например, могут применяться ингибиторы протонного насоса, также могут быть назначены внутрь лекарственные препараты, используемые при бронхиальной астме ингаляционно, в редких случаях возможно назначение других лекарственных препаратов. Каждому конкретному пациенту лекарственное лечение подбирается врачом индивидуально, на основании состояния пациента и ответа на проводимую ранее терапию.

Поскольку после отмены препаратов практически всегда возникает рецидив заболевания, то после достижения ремиссии потребуется постоянный прием поддерживающей дозы этого же препарата и/или введение диетических ограничений.

У некоторых людей ЭоЭ приводит к сужению пищевода (стриктуре пищевода). Для лечения этого осложнения проводят баллонную дилатацию: специальным баллоном небольшого диаметра расширяют суженный участок пищевода, нормализуя его проходимость. Эта процедура, как правило, выполняется под общим обезболиванием и быстро приводит к исчезновению симптомов (нарушение глотания, застревание пищи в пищеводе).

**ПРИЛОЖЕНИЕ Г1 - ГН. ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ
ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ.**

Приложение Г1. Опросник для оценки выраженности дисфагии у пациентов с ЭоЭ

Источник: Hudgens S, Evans C, Phillips E, Hill M. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension. J Patient Rep Outcomes. 2017

Тип: опросник для оценки выраженности клинических симптомов (дисфагии)

Назначение: оценка дисфагии у пациентов с ЭоЭ

Содержание (шаблон): опросник по оценке дисфагии содержит 4 вопроса, ответы на которые пациенты дают ежедневно

Вопрос	Вариант ответа	оценка
1. После пробуждения сегодня утром Вы ели твердую пищу?	Да	-
	Нет	-
2. После пробуждения сегодня утром Вы замечали, что пища медленно проходила вниз или застревала в горле или в груди?	Нет	0
	Да	2
3. В самом трудном случае при проглатывании пищи сегодня (в течение последних 24 часов) Вам приходилось что-либо делать, чтобы пища прошла вниз или чтобы Вам стало легче?	Нет, улучшение или исчезновение симптомов произошло само по себе	0
	Да, мне пришлось пить жидкость, чтобы стало легче	1
	Да, мне пришлось кашлять и (или) натужиться, чтобы стало легче	2
	Да, мне становилось легче только после рвоты	3
	Да, мне пришлось обратиться за медицинской помощью, чтобы стало	4

	легче	
4.Следующий вопрос касается выраженности боли, которую Вы испытывали при глотании пищи. Опишите самую сильную боль, которую Вы испытывали сегодня при глотании пищи?	Боли не было	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
	Очень сильная	4

Ключ (интерпретация): пациенты отмечают симптомы дисфагии за предшествующие 24 часа, отвечая на вопросы. Пациенты, ответившие «Да» на вопросы 1 и 2, переходят к вопросу 3. Вопрос 4 является отдельным пунктом (не учитывается при расчете суммарного балла шкалы). Максимальный балл шкалы составляет 84. Для расчета балла необходимо как минимум 8 заполнений опросника в течение 14 дней; средний показатель за день умножается на 14.

Формула для расчета балла опросника DSQ: $[(\text{Сумма баллов для вопросов 2 и 3}) \times 14] / \text{количество заполнений опросника}$. Диапазон шкалы – от 0 до 84 баллов. Большой балл соответствует большей выраженности дисфагии. 0 соответствует отсутствию дисфагии. 84 соответствует частой тяжелой дисфагии.

Пояснения:

Например, пациент заполнил опросник 10 раз за последние 14 дней.

Для расчета можно поступить двумя способами.

Первый способ – необходимо суммировать баллы для ответов на вопросы 2 и 3 за все 10 заполнений, умножить эту сумму на 14, а полученный результат разделить на 10.

Второй способ – рассчитать среднее значение сумм для вопросов 2 и 3 за 10 заполнений, затем умножить это значение на 14.

Приложение Г2. Оригинальная классификация и оценочная шкала признаков эозинофильного эзофагита при проведении эндоскопического исследования при оценке эозинофильного эзофагита (EREFS)

Оригинальное название: Original classification and grading system for the endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013 Apr;62(4):489-95 [33]

Тип: шкала оценки

Назначение: оценка выраженности эндоскопических признаков эозинофильного эзофагита при установлении диагноза и в процессе лечения

Содержание, ключ (интерпретация), пояснения: Данная шкала позволяет по сумме баллов оценить выраженность эндоскопических изменений при установлении диагно-

за, в процессе лечения и подбора поддерживающей дозы лекарственных препаратов или диеты. Подсчет баллов возможен как по всем 5 признакам (например, E1R1E2F1S0=5 баллов), так и отдельно по воспалительным показателям (отек, экссудат, продольные борозды), например, E2E1F2=5 баллов и по фибростенотическим показателям (кольца и стриктуры), например, R2S1=3 балла. Снижение баллов по шкале EREFS в процессе лечения позволит судить об эффективности лечения. Важно давать оценку по шкале EREFS с учетом наиболее выраженных изменений.

Эндоскопическая шкала EREFS при оценке эозинофильного эзофагита (по Hirano I в модификации Ma, C)

Отек (Edema) оценивается по четкости визуализации сосудистого рисунка	
Степень 0	сосудистый рисунок четкий
Степень 1	слабая (снижение четкости сосудистого рисунка)
Степень 2	сильная (отсутствие сосудистого рисунка)
Кольца (Rings) оценивается по наличию и выраженности кольцевидных циркулярных сужений просвета пищевода	
Степень 0	кольцевидные сужения отсутствуют
Степень 1	слабая (тонкие формирующиеся циркулярные кольца при растяжении пищевода при инсуффляции)
Степень 2	умеренная (четкие циркулярные кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)
Степень 3	сильная (четкие циркулярные кольца, препятствующие свободному проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)
Экссудат (Exudates) оценивается по наличию белого налета на поверхности слизистой оболочки пищевода	
Степень 0	экссудат отсутствует
Степень 1	слабая (белый налет, покрывающий <10% поверхности пищевода)
Степень 2	средняя (белый налет, покрывающий ≥10%, но менее 25% поверхности пищевода)
Степень 3	сильная (белый налет, покрывающий более 25% поверхности пищевода)
Борозды (Furrows) оценивается по наличию вертикальных линий с углублением на слизистой оболочке пищевода	
Степень 0	борозды (вертикальные линии) отсутствуют
Степень 1	слабая (вертикальные линии без видимого углубления)
Степень 2	сильная (вертикальные линии с выраженным углублением (вдавливанием) в слизистую оболочку)
Стриктуры (Strictures) оценивается по наличию сужений пищевода, непроходимых для эндоскопа	
Степень 0	отсутствуют
Степень 1	присутствуют

Приложение Г3. Валидированная шкала ЭоЭ-специфичных гистологических показателей (ЕоEHSS)

Оригинальное название: Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiu S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. Dis Esophagus. 2017 Feb

Тип: шкала оценки

Назначение: стандартизация гистологической оценки биоптатов: плотности эозинофильной инфильтрации, гиперплазии базального слоя эпителия, наличия эозинофильных абсцессов, поверхностного расположения эозинофилов в слизистой оболочке, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностных слоев эпителия, наличия дискератоза, фиброза собственной пластинки слизистой оболочки.

Содержание, ключ (интерпретация), пояснения: тяжесть и распространенность каждого признака оценивается в диапазоне от 0–3 баллов

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

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Базальный слой плоского эпителия пищевода ²	0 - гиперплазия базального слоя отсутствует	0 - гиперплазия базального слоя

		отсутствует
	1 = базальная зона занимает >15%, но <30% общей толщины эпителия	1 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = базальная зона занимает 33-66% общей толщины эпителия	2 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = базальная зона занимает >66% общей толщины эпителия	3 = базальная гиперплазия (любой степени>0) в >66% эпителия

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

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

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Эозинофильное	0 = ПН отсутствует	0 = ПН отсутствует

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

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Расширенные межклеточные пространства (РМП) ⁵	0 = РМП не определяется при любом увеличении	0 = РМП не определяется при любом увеличении
	1 = межклеточные мостики в РМП различимы только при увеличении x400	1 = РМП (любая степень>0) в <33% эпителия
	2 = межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении x200	2 = РМП (любая степень>0) в 33-66% эпителия
	3 = межклеточные мостики в РМП различимы при увеличении x100 и менее	3 = РМП (любая степень>0) в >66% эпителия

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
------------------------------	-------------------	-----------------------------

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

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
Дискератоз ⁷	0 = Дискератоз не определяется	0 = Дискератоз не определяется
	1 = 1 клетка с дискератозом/ПЗР, х400	1 = Дискератоз (любой степени>0) в <33% эпителия
	2 = 2-5 клеток с дискератозом/ПЗР, х400	2 = Дискератоз (любой степени>0) в 33-66% эпителия
	3 = >5 клеток с дискератозом/ПЗР, х400	3 = Дискератоз (любой степени>0) в 66% эпителия

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

Гистологический критерий ЭоЭ	Степень поражения	Распространенность (стадия)
------------------------------	-------------------	-----------------------------

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

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

Приложение Г4. Индекс клинико-морфологической активности эозинофильного эзофагита

Оригинальное название: A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, Collins MH, Gonsalves N, Falk GW, Spergel JM, Hirano I, Chehade M, Schoepfer AM, Menard-Katcher C, Katzka DA, Bonis RA, Bredenoord AJ, Geng B, Jensen ET, Pesek RD, Feuerstadt P, Gupta SK, Lucendo AJ, Genta RM, Hiremath G, McGowan EC, Moawad FJ, Peterson KA, Rothenberg ME, Straumann A, Furuta GT, Aceves SS. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. Gastroenterology. 2022

Тип: шкала

Назначение: определение клинико-морфологической активности ЭоЭ

Содержание (шаблон):

Баллы	1 балл	2 балла	4 балла	15 баллов
Симптомы и осложнения				
Симптомы	Еженедельно	Ежедневно	Много раз за день или нарушают социальную активность	-

Осложнения	-	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты старше 18 лет)	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты младше 18 лет) Госпитализация в связи с ЭоЭ	Перфорация пищевода Отставание в росте, дефицит массы тела Рефрактерное течение ЭоЭ, необходимость прибегать к элементной диете, системным кортикостероидам, терапии иммуномодуляторами
Характеристики активности воспаления				
Эндоскопические особенности (отек, борозды, экссудат)	Локализованные	Диффузные	-	-
Гистологические особенности	15–60 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения	Более 60 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения	-	-
Характеристики подслизистого фиброза				
Эндоскопические особенности (кольца, стриктуры)	Легко проходимы для эндоскопа	Присутствуют, требуют дилатации или расширяются при затрудненном прохождении эндоскопа	-	Стандартный эндоскоп не проходит, повторяющиеся дилатации в возрасте старше 18 лет или хотя бы 1 дилатация в возрасте менее 18 лет
Гистологические особенности	-	Гиперплазия базального слоя или фиброз собственной пластинки слизистой оболочки (дискератоз, повреждение поверхностных слоев эпителия)		

Ключ (интерпретация): неактивный ЭоЭ: менее 1 балла, легкая степень: 0–6 баллов, средняя: 7–14 баллов, высокая: более 15 баллов

Пояснения: Данная таблица заполняется на каждом визите пациента и оценивает клинико-морфологическую активность заболевания.