

## Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита

*К.С. Масленкина<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>1</sup>, Е.Н. Мотылев<sup>1</sup>, М.Ю. Гущин<sup>1</sup>,  
В.О. Кайбышева<sup>2</sup>, Д.А. Атякшин<sup>3</sup>, Я.Ю. Кудрявцева<sup>3</sup>, Г.Ю. Кудрявцев<sup>3</sup>*

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

**Резюме.** Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – иммуноопосредованное заболевание пищевода, которое проявляется дисфагией и болюсной обструкцией пищей и при патоморфологическом исследовании характеризуется преимущественно эозинофильной интраэпителиальной инфильтрацией. Цель обзора – изучить клинико-морфологические особенности ЭоЭ в аспекте дифференциальной диагностики с другими заболеваниями пищевода. Спектр таких заболеваний многогранен, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), воспалительные заболевания кишечника, группу аутоиммунных заболеваний, а также редкие заболевания пищевода. Клиническая картина дисфагии и болюсной обструкции пищевода, а также эндоскопические признаки EREFS (Endoscopic Reference Score) характерны для ЭоЭ. При этом многочисленные исследования показали, что эозинофилия слизистой оболочки, обнаруживаемая при патоморфологическом исследовании, является неспецифическим признаком поражения пищевода и недостаточна для диагностики ЭоЭ. В связи с этим разработана морфологическая шкала оценки эозинофильного эзофагита (Eosinophilic Esophagitis Histological Scoring System, EoEHSS), которая включает оценку выраженности интраэпителиальной инфильтрации эозинофилами, базальноклеточной гиперплазии, эозинофильных абсцессов, поверхностного наслоения эозинофилов, расширения межклеточных пространств, повреждения поверхностного эпителия, дискератоза и фиброза собственной пластинки слизистой оболочки пищевода. Комплексная оценка клинических, эндоскопических и патоморфологических признаков позволяет точно диагностировать ЭоЭ и другие причины эозинофилии пищевода.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, эозинофилия пищевода, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, целиакия, воспалительные болезни кишечника, ахалазия пищевода, атопия

**Для корреспонденции:** Людмила Михайловна Михалева. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**Для цитирования:** Масленкина К.С., Михалева Л.М., Мотылев Е.Н., Гущин М.Ю., Кайбышева В.О., Атякшин Д.А., Кудрявцева Я.Ю., Кудрявцев Г.Ю. Клинико-морфологическая диагностика эозинофильного эзофагита. Клини. эксп. морфология. 2023;12(3):5–18. DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

**Статья поступила** 03.04.2023. **Получена после рецензирования** 18.04.2023. **Принята в печать** 20.06.2023.

## Clinical and morphological diagnosis of eosinophilic esophagitis

*K.S. Maslenkina<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>1</sup>, E.N. Motylev<sup>1</sup>, M.U. Gushchin<sup>1</sup>,  
V.O. Kaibysheva<sup>2</sup>, D.A. Atyakshin, Y.Y. Kudryavtseva<sup>3</sup>, G.Y. Kudryavtsev<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Patrice Lumumba Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia

**Abstract.** Eosinophilic esophagitis (EoE) is an immune-mediated disease that presents with dysphagia and esophageal bolus obstruction and is characterized by predominant intraepithelial eosinophilic infiltration at histology. The aim of our literature review was to delineate clinical and morphological EoE features in terms of differential diagnosis with other esophageal diseases, i.e., gastroesophageal reflux disease (GERD), inflammatory bowel diseases (IBDs), autoimmune diseases, and rare esophageal disorders. Clinical features of dysphagia and esophageal bolus obstruction and endoscopic criteria (according to EREFS) are typical of EoE. Nevertheless, eosinophilia of the esophageal mucosa is not a specific marker of mucosal injury and is not sufficient for EoE diagnosis. Therefore, eosinophilic esophagitis histological scoring system (EoEHSS)

was developed. It involves assessment of intraepithelial eosinophilic infiltration, basal zone hyperplasia, eosinophilic abscesses, eosinophil surface layering, dilated intercellular spaces, surface epithelial alteration, dyskeratotic epithelial cells, and lamina propria fibrosis. Complex clinical, endoscopic, and histological evaluation allows accurate diagnosis of EoE and other causal factors of esophageal eosinophilia.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia, gastroesophageal reflux disease, celiac disease, inflammatory bowel diseases, achalasia, atopy

**Corresponding author:** Liudmila M. Mikhaleva. E-mail: mikhalevalm@yandex.ru

**For citation:** Maslenkina K.S., Mikhaleva L.M., Motylev E.N., Gushchin M.U., Kaibysheva V.O., Atyakshin D.A., Kudryavtseva Y.Y., Kudryavtsev G.Y. Clinical and morphological diagnosis of eosinophilic esophagitis. Clin. exp. morphology. 2023;12(3):5–18 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.3.5-18.

**Funding.** The study was carried out within the framework of state budget funding.

**Received** 03.04.2023. **Received in revised form** 18.04.2023. **Accepted** 20.06.2023.

## Введение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это хроническое заболевание, проявляющееся нарушением глотания и прохождения пищи по пищеводу, обусловленное развитием иммуноопосредованного или антигенопосредованного воспаления слизистой оболочки пищевода с преобладанием эозинофильной инфильтрации, зачастую при наличии у пациентов atopического заболевания – бронхиальной астмы, atopического дерматита, ринита и др. [1–6]. По разным оценкам, аллергические заболевания являются фоном для развития ЭоЭ у 42–93% взрослых пациентов и 50–60% детей с ЭоЭ [7]. В частности, бронхиальная астма выявлена у 30–50%, а аллергический ринит – у 50–75% детей с ЭоЭ [8, 9].

Заболевание часто диагностируют у детей и молодых взрослых. Заболеваемость ЭоЭ совершает резкий подъем в возрастной группе 18–29 лет и выходит на плато у пациентов в возрасте от 30 до 49 лет с последующим стремительным убыванием выявляемости у пациентов старше 50 лет [10]. ЭоЭ преимущественно встречается у мужчин, которые составляют 75%. Клинические симптомы ЭоЭ неспецифичны. Наиболее характерна дисфагия, обуславливающая изменение пищевого поведения пациентов, – медленное пережевывание, отказ от твердой пищи, обильное запивание пищи водой и т.д. [6, 11, 12]. Также наблюдаются частая изжога и регургитация – симптомы, которые характерны для гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [13], вызывающей наибольшие затруднения в ряду дифференциальной диагностики ЭоЭ.

Следует подчеркнуть, что «эозинофильный эзофагит» является клинико-морфологическим диагнозом, для верификации которого необходима совместная работа гастроэнтеролога, эндоскописта и патоморфолога. Основной клинический признак ЭоЭ – дисфагия. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки EREFS (Endoscopic Reference Score): белесоватые очаги экссудативного налета, множественные концентрические сужения пищевода, отек, продольные борозды в слизистой оболочке пищевода и наличие стриктур. Важнейшим патоморфологическим критерием служит выявление в многослойном плоском эпителии пищевода более 15 эозинофилов в поле зрения

при  $\times 400$  [1–6]. Однако интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами слизистой оболочки пищевода также не является специфичной и может наблюдаться при ГЭРБ, целиакии, воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и т.д. [14, 15]. В то же время недавние исследования демонстрируют, что эозинофилия пищевода не связана патогенетически с некоторыми из этих заболеваний. Данный обзор показывает современное состояние проблемы дифференциальной диагностики ЭоЭ.

## *Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*

Представления о взаимосвязи ЭоЭ и ГЭРБ менялись на протяжении всего периода изучения ЭоЭ. Интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами при ГЭРБ описана впервые в педиатрической практике в 1982 году [16], то есть еще до выделения ЭоЭ как самостоятельной единицы, которое началось в 1993 году с работы S.E. Attwood et al. [17]. Для исключения ГЭРБ в первом консенсусе Американской ассоциации гастроэнтерологов (American Gastroenterological Association, AGA) по ЭоЭ предлагался следующий критерий: отсутствие изменений при рН-метрии и отсутствие ответа на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [18]. В последующем была выделена подгруппа пациентов с эозинофилией слизистой оболочки пищевода, у которых улучшаются клинические симптомы при терапии ИПП, получившей историческое название «эозинофилия пищевода, отвечающая на терапию ИПП» [7, 19]. Показано, что от 30 до 75% пациентов с ЭоЭ отвечают на терапию ИПП, что делает выделение данной промежуточной группы нецелесообразным.

В то же время дифференциальная диагностика ГЭРБ и ЭоЭ исключительно важна как ввиду высокой распространенности ГЭРБ, так и вследствие большого сходства клинических проявлений. Наиболее значимыми в дифференциальной диагностике клиническими признаками ГЭРБ являются преобладание изжоги и редкая манифестация дисфагии [20]. При гистологическом исследовании у пациентов с ГЭРБ выявляются относительно низкое число интраэпителиальных эозинофилов, отсутствие дегрануляции эозинофилов и эозинофильных абсцессов.

Все больше данных указывает на то, что ГЭРБ и ЭоЭ не всегда обнаруживаются изолированно, а в ряде случаев могут сочетаться друг с другом [2, 21]. Так, нарушение эпителиального барьера при ГЭРБ вызывает Т2-иммунный ответ, который может сопровождаться привлечением эозинофилов, что объясняет наличие низкого числа эозинофилов в слизистой оболочке пищевода у пациентов с ГЭРБ. В свою очередь, эозинофильное воспаление при ЭоЭ приводит к высвобождению вазоактивного интестинального пептида и тромбоцитаактивирующего фактора, которые влияют на тонус гладкомышечных клеток нижнего пищеводного сфинктера, приводя к их расслаблению, что облегчает развитие гастроэзофагеального рефлюкса. Такие комплексные взаимодействия объясняют эффективность ИПП при ЭоЭ.

Основные клинические и патоморфологические признаки, позволяющие отличить ЭоЭ и ГЭРБ, приведены в таблице 1.

### Целиакия

Целиакия представляет собой аутоиммунную энтеропатию, в основе которой лежит непереносимость глютена у генетически предрасположенных лиц – носителей *HLA-DQ2*, *HLA-DQ8* и реже *HLA-DQ7* [22]. Заболевание чаще встречается у женщин [23]. Основными симптомами являются диарея и мальабсорбция. У пациентов в сыворотке крови выявляются антитела к тканевой трансглутаминазе (anti-tTG) и антиэндомизимальные антитела (EmA). Основными участниками иммунного ответа при глютенной энтеропатии являются специфические CD4+ Т-лимфоциты. Накопление интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки при отсутствии или наличии атрофии крипт – патогномичный признак данного заболевания [24].

Целиакия может сочетаться с разными другими аутоиммунными заболеваниями [24]. Кроме того, про-

слеживается связь целиакии с атопическими состояниями и особенно атопическим дерматитом [25, 26]. Именно это обстоятельство дает биологическое основание для поиска общности между целиакией и ЭоЭ.

У пациентов с целиакией эозинофилия слизистой оболочки пищевода была описана первоначально в маленьких сериях наблюдений [27–29], что привело к предположению об их взаимосвязи. Однако в более крупных исследованиях и по данным метаанализа связь между этими заболеваниями не выявлена [30–32]. В метаанализе [30] показано, что эозинофилия слизистой оболочки пищевода обнаружена у 0–10,7% пациентов с целиакией, тем не менее большая гетерогенность не позволяет аппроксимировать эти данные на общую популяцию. Вероятно, в небольшом числе случаев ЭоЭ может сочетаться с целиакией, но не является ее проявлением [33]. Кроме того, диета с ограничением глютена оказывается малоэффективной для купирования ЭоЭ у пациентов с целиакией [30]. Отличительные особенности целиакии и ЭоЭ приведены в таблице 2.

### Воспалительные заболевания кишечника

При болезни Крона и неспецифическом язвенном колите пищевод поражается редко, при этом могут наблюдаться изменения также в желудке и/или двенадцатиперстной кишке, преобладает лимфоцитарная инфильтрация (лимфоцитарный эзофагит) [14, 34, 35], поэтому морфологическая картина ЭоЭ с выраженным доминированием интраэпителиальных эозинофилов позволяет уверенно дифференцировать данные нозологические формы (табл. 3). При этом в ряде случаев ЭоЭ может сочетаться с ВЗК, но не является их проявлением. В некоторых работах показано, что ЭоЭ выявляется у пациентов с ВЗК в 2–5 раз чаще, чем в общей популяции [36, 37]. Напротив, в крупном популяционном исследовании была выявлена обратная связь между ВЗК и ЭоЭ [38].

Таблица 1 | Table 1

Основные различия между ГЭРБ и ЭоЭ | Main differences between GERD and EoE

Признак   Feature	ГЭРБ   GERD	ЭоЭ   EoE
Возраст, лет   Age, years	>50   >50	<50   <50
Пол (мужчин : женщин)   Sex (male-to-female ratio)	1:1	3:1
Связь с атопией   Atopy association	Нет   No	Есть   Yes
Основные симптомы   Major symptoms	Изжога   Heartburn Регургитация   Regurgitation	Дисфагия   Dysphagia Болюсная обструкция   Bolus obstruction
Эозинофилия слизистой пищевода   Eosinophilia of the esophageal mucosa	Нехарактерна   Not typical	Основной признак   Dominant feature
Число интраэпителиальных эозинофилов   Intraepithelial eosinophil count	<7 в поле зрения при ×400   <7 at high-power view field (×400)	≥15 в поле зрения при ×400   ≥15 at high power view field (×400)
Преобладающие иммунные клетки в инфильтрате   Predominant immune cells in the infiltrate	Т-лимфоциты   T-lymphocytes	Эозинофилы   Eosinophils

Таблица 2 | Table 2

## Сравнительная характеристика ЭоЭ и целиакии | Comparative analysis of EoE and celiac disease

Признак   Feature	ЭоЭ   EoE	Целиакия   Celiac disease
Возраст   Age	Дети и молодые взрослые   Children and young adults	Дети и молодые взрослые   Children and young adults
Пол (мужчин : женщин)   Sex (male-to-female ratio)	3:1	1:2–2,5
Связь с атопией   Atopy association	+++	+/-
Аллергены   Allergens	Любые, включая пищевые и воздушные аллергены   Any, including food and air allergens	Глютен   Gluten
Диета с ограничением глютена   Gluten-restricted diet	Неэффективна   Ineffective	Эффективна   Effective
Поражаемый орган   Organ involved	Пищевод   Esophagus	Первично – тонкая кишка   Primarily small intestine
Преобладающие иммунные клетки в инфильтрате   Predominant immune cells in the infiltrate	Эозинофилы   Eosinophils	CD4+ Т-лимфоциты   CD4+ T-lymphocytes

Таблица 3 | Table 3

## Дифференциальная диагностика ВЗК и ЭоЭ | Differential diagnosis between EoE and IBDs

Признак   Feature	ЭоЭ   EoE	ВЗК   IBD
Возраст   Age	Дети и молодые взрослые   Children and young adults	Дети и молодые взрослые   Children and young adults
Пол (мужчин : женщин)   Sex (male-to-female ratio)	3:1	≈1:1
Связь с атопией   Atopy association	+	–
Поражение пищевода   Esophageal involvement	Обязательно   Mandatory	Возможно у части пациентов с поражением других отделов желудочно-кишечного тракта. Чаще у детей   Possible in patients with the involvement of other GI tract organs. More often in children
Преобладающие иммунные клетки в инфильтрате   Predominant immune cells in the infiltrate	Эозинофилы   Eosinophils	Лимфоциты   Lymphocytes
Наличие интраэпителиальных эозинофилов   Presence of intraepithelial eosinophils	+++	-/+

*Лимфоцитарный эзофагит*

Клиническими проявлениями лимфоцитарного эзофагита являются дисфагия, боль в животе, изжога и диарея. У пациентов также может возникать острое вклинение пищи в пищевод [39] – состояние, которое наиболее часто выявляется при ЭоЭ. Не только клиническая картина, но и эндоскопические признаки лимфоцитарного эзофагита во многом сходны с таковыми при ЭоЭ [39–42]. В то же время пациенты с ЭоЭ обычно моложе, и при лимфоцитарном эзофагите отмечается

преобладание женщин [43]. Основные признаки лимфоцитарного эзофагита приведены в таблице 4.

При гистологическом исследовании лимфоцитарный эзофагит характеризуется обилием перипапиллярных интраэпителиальных лимфоцитов в сочетании с выраженным межклеточным отеком (спонгиоз) многослойного плоского эпителия и отсутствием или наличием лишь единичных интраэпителиальных гранулоцитов в слизистой оболочке пищевода [42]. При этом пороговое значение для количества интраэпителиальных

Таблица 4 | Table 4

## Отличительные признаки лимфоцитарного эзофагита и ЭоЭ | Differential features of lymphocytic esophagitis and EoE

Признак   Feature	Лимфоцитарный эзофагит   Lymphocytic esophagitis	ЭоЭ   EoE
Возраст   Age	Медиана 50–60 лет   Median 50–60 years	Дети и молодые взрослые   Children and young adults
Пол (мужчин : женщин)   Sex (male-to-female ratio)	Женщин > мужчин   Female > male	3:1
Связь с атопией   Association with atopy	+/-	+++
Преобладающие клетки в инфильтрате   Predominant cells in the infiltrate	CD3+ Т-лимфоциты   CD3+ T-lymphocytes	Эозинофилы   Eosinophils
Наличие интраэпителиальных эозинофилов   Presence of intraepithelial eosinophils	Могут быть лишь единичные   Individual cells may be found	Преобладают   Predominant cells
Локализация воспалительного инфильтрата   Location of the infiltrate	Перипапиллярно   Peripapillary	По всей толще эпителиального пласта, включая поверхностные отделы   Whole epithelial thickness, including surface layers

лимфоцитов, необходимых для диагностики лимфоцитарного эзофагита, в настоящее время не определено и в разных исследованиях колеблется от  $\geq 10$  до  $\geq 50$  лимфоцитов в поле зрения при  $\times 400$  [44]. Гистологическая картина изменений слизистой оболочки пищевода при лимфоцитарном эзофагите напоминает картину аллергического контактного дерматита [45], что косвенно свидетельствует о роли аллергического компонента в патогенезе лимфоцитарного эзофагита, хотя этиология этого заболевания на данный момент остается неизвестной. В то же время связь с аллергическими состояниями выявляется лишь у небольшого числа пациентов с лимфоцитарным эзофагитом (сезонная пищевая аллергия у 13,6% пациентов, бронхиальная астма у 14,8%) [43]. Описана также сочетанная морфологическая картина лимфоцитарного эзофагита и ЭоЭ [39, 41].

*Герпесвирусный эзофагит*

Герпесвирусный эзофагит имеет характерные морфологические признаки – наличие базофильных ядерных вирусных включений в виде матового стекла, а также многоядерных клеток внутри эпителиального пласта слизистой оболочки пищевода. Герпесвирусный эзофагит подтверждается при позитивном иммуногистохимическом окрашивании с HSV I+II, положительной ПЦР на HSV и положительных серологических тестах с определением IgG и IgM к HSV. В наблюдениях на небольших группах пациентов описана связь герпесвирусного эзофагита с эозинофилией слизистой оболочки пищевода и ЭоЭ как у иммунокомпетентных детей, так и у иммунокомпрометированных взрослых [46–49]. Так, К.А. Squires et al. [46] впервые опубликовали три наблюдения острого герпесвирусного эзофагита у подростков с атопией, спустя 1–2 месяца после которого был выявлен ЭоЭ. В серии наблюде-

ний у детей и подростков J. Fritz et al. [47] выявили эозинофилию слизистой оболочки пищевода у пяти из 11 иммунокомпетентных пациентов, перенесших герпесвирусный эзофагит, при этом у одного из пяти пациентов ЭоЭ был диагностирован ранее. На основании имеющихся данных высказано предположение о возможной каузальной роли вируса простого герпеса 1-го типа в развитии ЭоЭ. В то же время в части наблюдений ЭоЭ при наличии атопии является фоном для развития герпесвирусного эзофагита вследствие нарушения целостности слизистой оболочки пищевода [48]. Таким образом, вопрос, что возникает раньше – герпесвирусный эзофагит или ЭоЭ – остается открытым.

*Ахалазия пищевода*

Ахалазия является редким заболеванием, в основе которого лежит нарушение перистальтики пищевода с вовлечением нижнего пищеводного сфинктера, что проявляется развитием дисфагии. К другим симптомам относятся регургитация переваренной пищи, ночной кашель, аспирационные пневмонии, потеря веса.

При ахалазии пищевода происходит снижение числа нервных ганглиев в его межмышечных сплетениях, сопровождающееся инфильтрацией цитотоксическими лимфоцитами (хронический ганглионит). В сыворотке крови пациентов могут обнаруживаться миентериальные антитела. В патогенезе ахалазии так же, как при ЭоЭ, рассматривают связь с герпесвирусной инфекцией (HSV-1). Основные патогистологические изменения при ахалазии определяются в мышечной оболочке пищевода. Тем не менее может наблюдаться также повышенное число интраэпителиальных эозинофилов ( $>15$  в поле зрения при  $\times 400$ ), при этом эозинофильная инфильтрация более выражена в подслизистой основе [14, 50].

В то же время ЭоЭ путем гуморальной регуляции приводит к изменениям перистальтики пищевода [51, 52], также вызывая дисфагию. Частота ахалазии у пациентов с ЭоЭ достигает 7,3% [53]. Остаются открытыми вопросы, может ли эозинофилия слизистой оболочки пищевода быть следствием ахалазии, а также возможно ли развитие ахалазии в результате эозинофильного воспаления.

Сравнительная характеристика ахалазии и ЭоЭ приведена в таблице 5.

*Интрамуральный псевдодивертикулез пищевода*

Интрамуральный псевдодивертикулез пищевода – редкое идиопатическое состояние, характеризующееся мелкими протрузиями в его стенке, которые при гистологическом исследовании представлены дилатированными выводными протоками эзофагеальных желез с признаками хронического воспаления [15]. Как и ЭоЭ, клинически это заболевание проявляется дисфагией и эпизодами болюсной обструкции (вклинения пищи в пищевод). Преобладают мужчины (78%) [54], зачастую с анамнезом пагубного употребления алкоголя (76%) и курения (57%) [55]. Кроме того, эндоскопическая картина у 76% пациентов напоминает трахеевидный пищевод, характерный для ЭоЭ [55]. В единичных наблюдениях интрамуральный псевдодивертикулез пищевода сопровождается выраженной интраэпителиальной инфильтрацией эозинофилами и ЭоЭ [56, 57]. Интересно, что у пациентов с сочетанием этих нозологий псевдодивертикулы обнаруживаются в средней трети пищевода, а при изолированном псевдодивертикулезе в проксимальной трети [56].

*Системные заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания*

Выявление ЭоЭ при системных заболеваниях, скорее, казуистика. Эозинофильный гастрит, гастроэнте-

рит или колит при системных заболеваниях выявляются несколько чаще. Они описаны при системной красной волчанке, ревматоидном артрите, дерматомиозите и полимиозите, первичном синдроме Шегрена и смешанном заболевании соединительной ткани (синдром перекреста) [58]. Эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки пищевода наблюдается при ревматоидном артрите [59], псориазе, аутоиммунном тиреоидите [60]. Выявлено также сочетание ЭоЭ с синдромом Марфана, Элерса–Данлоса и синдромом гипермобильности суставов [61].

*Эозинофилия пищевода после радиочастотной абляции пищевода Барретта*

Пищевод Барретта (ПБ) – это позднее осложнение ГЭРБ, морфологическим субстратом которого является развитие кишечной метаплазии в дистальном отделе пищевода [62], наиболее подверженном действию рефлюктата. ПБ – пренеопластическое состояние пищевода, при котором риск развития аденокарциномы повышен в 30–40 раз [63]. На морфологическом уровне цепочка канцерогенеза выглядит следующим образом: ПБ без дисплазии – ПБ с дисплазией низкой степени – ПБ с дисплазией высокой степени – аденокарцинома пищевода. Неуклонный рост показателей заболеваемости раком пищевода за счет увеличения числа случаев впервые диагностированной аденокарциномы пищевода делает диагностику ПБ чрезвычайно важной задачей для канцеропревенции [64].

Радиочастотная абляция (РЧА) показала свою высокую эффективность в предотвращении развития тяжелой дисплазии и аденокарциномы пищевода у пациентов с низкой дисплазией в пределах сегмента ПБ [65, 66]. РЧА считается достаточно безопасной процедурой, наиболее частым ее осложнением являются стриктуры пищевода, которые возникают

Таблица 5 | Table 5

Сравнительные особенности ахалазии и ЭоЭ | Features of achalasia and EoE

Признак   Feature	Ахалазия   Achalasia	ЭоЭ   EoE
Возраст   Age	>50 лет   >50 years	Дети и молодые взрослые   Children and young adults
Пол (мужчин : женщин)   Age (male-to-female ratio)	1:1	3:1
Связь с атопией   Atopy association	–	+
Локализация основных патоморфологических изменений   Location of pathomorphological changes	Межмышечные сплетения   Myenteric plexus	Слизистая оболочка пищевода   Esophageal mucosa
Нарушения моторики пищевода   Dysmotility	+++	+/-
Наличие эозинофилов   Presence of eosinophils	Необязательно. Чаще в подслизистой основе   Not necessary. More common in the submucosa	Интраэпителиально   Intraepithelial



в 5,6–12% наблюдений [65, 67], частота развития кровотечений составляет около 1%, перфорации – 0,6% [67]. После РЧА происходит эпителизация слизистой оболочки пищевода многослойным плоским эпителием. Помимо РЧА методами абляционной терапии являются фотодинамическая и криотерапия. После абляционной терапии в различных модальностях в 2,7–9% наблюдений описано возникновение интраэпителиальной эозинофильной инфильтрации [68–70]. В исследовании N. Villa et al. [68] эозинофилия слизистой оболочки пищевода обнаружена у четырех из 148 пациентов (2,7%) спустя 1–3 месяца после РЧА у тех, кому выполняли процедуру абляции 2 раза или более. При этом эозинофилия слизистой оболочки пищевода сохранялась в течение года и дольше. Несмотря на увеличение числа интраэпителиальных эозинофилов, у пациентов после РЧА не выявлены эозинофильные абсцессы и межклеточный отек, а базальноклеточная гиперплазия были слабее, чем при ЭоЭ. Ни у одного из пациентов не было симптомов дисфагии. При эндоскопическом исследовании не отмечено никаких признаков ЭоЭ. Однако у трех из четырех пациентов были аллергические заболевания. В исследовании K.D. Halsey et al. [69] эозинофилия слизистой оболочки пищевода выявлена у 20 из 122 пациентов (9%) после абляционной терапии, чаще после криотерапии, чем после РЧА. Наличие повышенного числа интраэпителиальных эозинофилов было также связано с большей длиной сегмента ПБ. Медиана времени развития эозинофилии после абляционной терапии составила 12,9 месяца. У 70% пациентов эозинофилия слизистой оболочки спонтанно разрешилась, у шести пациентов персистировала на протяжении всего периода динамического наблюдения с медианой 20,2 месяца. Ни у одного из пациентов не была выявлена атопия.

В исследовании V.L. Owens et al. [70] эозинофилия слизистой оболочки пищевода  $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения при  $\times 400$  наблюдалась у 13 из 385 пациентов (3,4%) после фотодинамической терапии – технологии абляции, которая использовалась до разработки и внедрения РЧА. В этом исследовании у всех пациентов диагностирован длинный сегмент ПБ, у 38,4% пациентов процедура фотодинамической терапии была выполнена более одного раза. Эозинофилия слизистой оболочки пищевода выявлена через 83–692 дня после абляции. У 38,5% пациентов самое высокое число интраэпителиальных эозинофилов отмечалось спустя 3 месяца после абляции. Повышенное число эозинофилов в слизистой оболочке пищевода персистировало в течение 4–69 месяцев и у 53,85% пациентов сохранялось на протяжении всего времени наблюдения. Только у одного пациента выявлены признаки атопии. У девяти пациентов (69,23%) симптомы дисфагии не обнаружены. У двух пациентов с частыми симптомами дисфагии диагностирована стриктура пищевода после абляции. Ни у одного из пациентов не выявлена эндоскопическая картина ЭоЭ. Эозинофилы локализовались в нижних 2/3 эпителиального пласта, в то время как при ЭоЭ они располагаются более поверхностно; эозинофильные абсцессы также не обнаружены.

Таким образом, эозинофилия после абляционной терапии при ПБ имеет свои особенности, обобщенные в таблице 6.

*Патоморфологические критерии эозинофильного эзофагита*

Эозинофилия слизистой оболочки пищевода является неспецифическим признаком, который требует дифференциальной диагностики целого ряда

Таблица 6 | Table 6

**Отличительные особенности эозинофилии слизистой оболочки пищевода после абляционной терапии ПБ | Features of eosinophilia of the esophageal mucosa after ablation for Barrett’s esophagus (BE)**

Признак   Feature	ЭоЭ   EoE	ПБ после абляционной терапии   BE after ablation
Возраст   Age	Дети и молодые взрослые   Children and young adults	Более старшая возрастная группа (40+)   Older age (40+)
Пол (мужчин : женщин)   Sex (male-to-female ratio)	3:1	3:1
Связь с атопией   Atopy association	+++	–
Дисфагия   Dysphagia	Часто   Common	Редко   Rare
Эндоскопическая картина   Endoscopic features	Соответствует шкале EREFS   Consistent with EREFS score	Постабляционные изменения   Post-ablation changes
Повышенное число эозинофилов   Elevated count of eosinophils	В верхних слоях эпителиального пласта   At surface epithelial compartment	В нижних 2/3 эпителиального пласта   Lower 2/3 epithelium
Эозинофильные абсцессы   Eosinophilic abscesses	+++	–

заболеваний желудочно-кишечного тракта. В то же время морфологическая диагностика остается золотым стандартом верификации диагноза. При этом для диагностики ЭоЭ требуется соблюдать технику правильного взятия материала – не менее шести биоптатов из разных отделов пищевода [1, 4, 71, 72]. Это необходимо, потому что гистологическая картина при ЭоЭ может быть вариабельной и мозаичной, оценка не менее шести биоптатов позволяет достичь диагностической точности до 100%. Взятие биоптатов из дистального и проксимального или среднего отделов пищевода помогает также оценить градиент эозинофильной инфильтрации. При ЭоЭ эозинофильная инфильтрация слизистой оболочки, как правило, наблюдается в нескольких отделах пищевода. При ГЭРБ также возможно поражение нескольких отделов, однако эозинофилия выражена более слабо.

Степень выраженности эозинофилии слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ может варьировать в широких пределах, вплоть до формирования микроабсцессов, то есть отграниченных скоплений эозинофилов внутри эпителиального пласта (рис. 1). Для разграничения ГЭРБ и ЭоЭ было принято пороговое значение >15 эозинофилов в поле зрения при  $\times 400$ . В связи с цифровизацией лабораторий в настоящее время рассчитывают количество эозинофилов >15 на площади  $0,3 \text{ мм}^2$ . Наряду с этим существуют другие характерные патогистологические признаки ЭоЭ.

Привлечение эозинофилов в слизистую оболочку пищевода при ЭоЭ с их последующей дегрануляцией происходит вследствие стимуляции антигенпре-

зентирующих клеток под воздействием различных аллергенов с активацией Th2-иммунного ответа, повышением уровня цитокинов IL-13, IL-5 и IL-4 и высвобождением эотоксина-3 [73–75], кодирующегося геном *CCL26* и связывающегося с рецептором CCR3. В эпителиальных клетках слизистой оболочки пищевода под воздействием эотоксина-3 происходит нарушение белков межклеточных контактов клаудина 1 и 4, E-кадгерина [76]. IL-13 вызывает также снижение уровня белка десмосом десмоглеина 1 (DSG-1) путем активации кальпонины CAPN14 [77], что нарушает целостность эпителиального барьера с нарастанием внутриэпителиального отека вплоть до спонгиоза, с реактивной базальноклеточной гиперплазией и нарушением дифференцировки эпителиоцитов с формированием дискератоза. В свою очередь, повышение уровня TGF- $\beta$  [78], экспрессирующегося Т-лимфоцитами и тучными клетками, ответственно за ремоделирование подслизистой основы пищевода путем активации миофибробластов с отложением коллагена в подслизистой основе и развитием фиброза (рис. 2).

С целью повышения точности диагностики ЭоЭ и исключения других заболеваний пищевода, прежде всего ГЭРБ, была разработана балльная шкала активности ЭоЭ, которая помимо определения выраженности интраэпителиальной эозинофилии включает в себя следующие параметры: толщина базального слоя многослойного плоского эпителия пищевода, наличие эозинофильных абсцессов, наличие эозинофилов на поверхности эпителиального пласта, выраженность интраэпителиального отека,

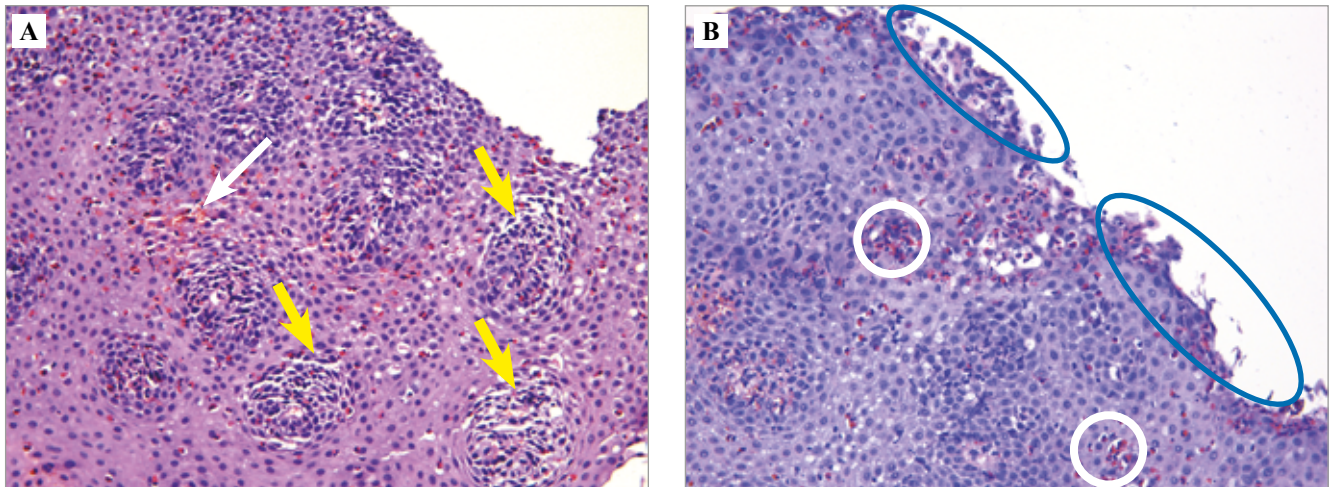


Рис. 1. Патоморфологическая картина ЭоЭ.

А – массивная интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами с их дегрануляцией (белая стрелка) и выраженным интраэпителиальным отеком вплоть до спонгиоза (желтые стрелки), В – интраэпителиальная инфильтрация эозинофилами с наличием эозинофильных абсцессов (белые круги), поверхностного напластования эозинофилов и выраженного поверхностного повреждения эпителия (синие овалы). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$

Fig. 1. EoE histological features.

A – massive intraepithelial infiltration with eosinophils, accompanied by degranulation of eosinophils (white arrow) and prominent dilated intercellular spaces forming spongiosis (yellow arrows), B – intraepithelial infiltration with eosinophils, accompanied by eosinophilic abscesses (white circles), eosinophils surface layering and prominent surface epithelial alteration (blue ellipses). H&E stain,  $\times 200$



наличие повреждения поверхностного эпителия, дискератоз и степень выраженности подэпителиального фиброза. [6, 12, 79] (табл. 7).

Кроме того, при ЭоЭ рекомендуется брать биоптаты также из желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения их эозинофильного поражения.

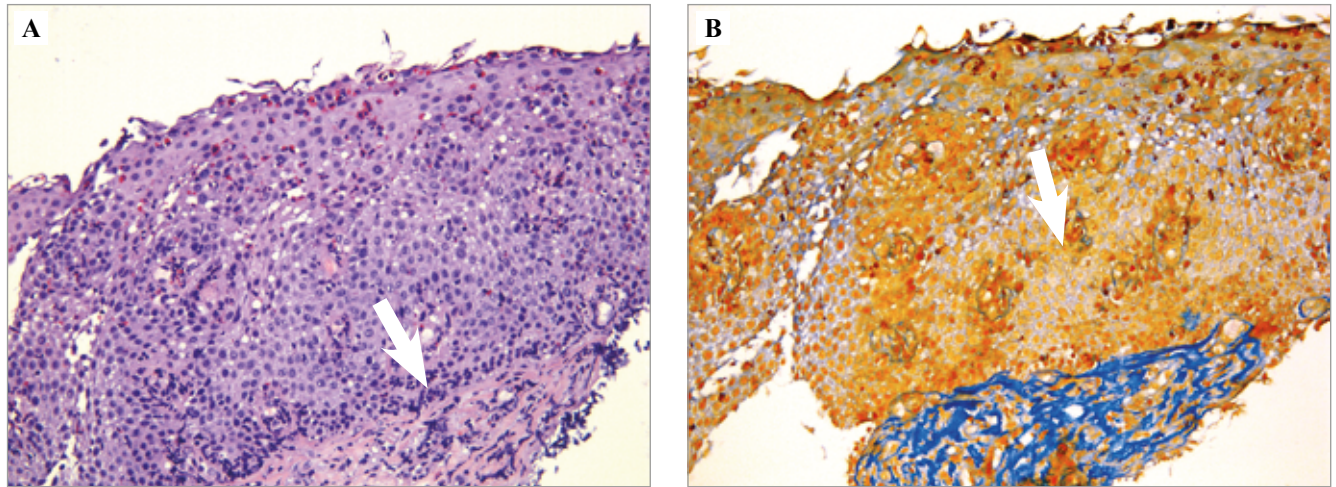


Рис. 2. Фиброз собственной пластинки слизистой оболочки при ЭоЭ (белые стрелки). А – окраска гематоксилином и эозином, ×200, В – окраска по Маллори, ×200

Fig. 2. Lamina propria fibrosis in EoE (white arrows). А – H&E stain, ×200, В – Mallory stain, ×200

Таблица 7 | Table 7

**Морфологическая шкала оценки эозинофильного эзофагита в баллах (ЕоEHSS) | Eosinophilic esophagitis histological scoring system (EoEHSS)**

Гистологические критерии   Histological criteria	Степень поражения   Grade score	Распространенность (стадия)   Stage score
Эозинофильная инфильтрация   Eosinophilic inflammation	0 – интраэпителиальные эозинофилы отсутствуют   0 – intraepithelial eosinophils not present 1 – ПЭЧ <15/ПЗР <sup>2</sup> , ×400   1 – PEC <15/HPF 2 – ПЭЧ 15–59/ПЗР, ×400   2 – PEC 15–59/HPF 3 – ПЭЧ >60/ПЗР, ×400   3 – PEC >60/HPF	0 – интраэпителиальные эозинофилы 0–14/ПЗР, ×400   0 – intraepithelial eosinophils 0–14/HPF, ×400 1 – ПЭЧ ≥15/ПЗР, ×400 в <33% ПЗР, ×400   1 – PEC ≥15/HPF in <33% of HPFs 2 – ПЭЧ ≥15/ПЗР, ×400 в 33–66% ПЗР, ×400   2 – PEC ≥15/HPF in 33–66% of HPFs 3 – ПЭЧ ≥15/ПЗР, ×400 в >66% ПЗР, ×400   3 – PEC ≥15/HPF in >66% of HPFs
Базальный слой плоского эпителия пищевода   Epithelial basal zone	0 – ГБС <sup>3</sup> отсутствуют   0 – BZH not present 1 – базальная зона занимает >15%, но <30% общей толщины эпителия   1 – basal zone occupies >15% but <33% of total epithelial thickness 2 – базальная зона занимает 33–66% общей толщины эпителия   2 – basal zone occupies 33–66% of total epithelial thickness 3 – базальная зона занимает >66% общей толщины эпителия   3 – basal zone occupies >66% of total epithelial thickness	0 – ГБС отсутствуют   0 – BZH not present 1 – ГБС (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – BZH (any grade >0) in <33% of epithelium 2 – ГБС (любой степени >0) в 33–66% эпителия   2 – BZH (any grade >0) in 33–66% of epithelium 3 – ГБС (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – BZH (any grade >0) in >66% of epithelium
Эозинофильные абсцессы (ЭА <sup>4</sup> )   Eosinophil abscess (EA)	0 – скопление эозинофилов не определяется   0 – groups or aggregates of eosinophils not present 1 – скопление 4–9 эозинофилов   1 – group of 4–9 eosinophils 2 – скопление 10–20 эозинофилов   2 – group of 10–20 eosinophils 3 – скопление >20 эозинофилов   3 – group of >20 eosinophils	0 – скопление эозинофилов не определяется   0 – groups or aggregates of eosinophils not present 1 – ЭА (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – EA (any grade >0) in <33% of the epithelium 2 – ЭА (любой степени >0) в 33–66% эпителия   2 – EA (any grade >0) in 33–66% of the epithelium 3 – ЭА (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – EA (any grade >0) in >66% of the epithelium

Гистологические критерии   Histological criteria	Степень поражения   Grade score	Распространенность (стадия)   Stage score
Эозинофильное поверхностное наложение (ПН <sup>5</sup> ) (пластообразование)   Eosinophil surface layering (SL)	0 – ПН отсутствует (<3 линейно расположенных эозинофилов)   0 – absent SL (fewer than 3 aligned eosinophils) 1 – ПН 3–4 эозинофила   1 – SL of 3–4 eosinophils 2 – ПН 5–10 эозинофилов   2 – SL of 5–10 eosinophils 3 – ПН >10 эозинофилов   3 – SL of >10 eosinophils	0 – ПН отсутствует   0 – absent SL 1 – ПН (любая степень >0) в <33% эпителия   1 – SL (any grade >0) in <33% of the epithelium 2 – ПН (любая степень >0) в <33–66% эпителия   2 – SL (any grade >0) in 33–66% of the epithelium 3 – ПН (любая степень >0) в >66% эпителия   3 – SL (any grade >0) in >66% of the epithelium
Расширенные межклеточные пространства (РМП <sup>6</sup> )   Dilated intercellular spaces (DIS)	0 – РМП не определяется при любом увеличении   0 – DIS not seen at any magnification 1 – межклеточные мостики в РМП различимы только при ×400   1 – intercellular bridges in DIS visible at ×400 only 2 – межклеточные мостики в РМП различимы при ×200   2 – intercellular bridges in DIS visible at ×200 3 – межклеточные мостики в РМП различимы при ×100 и больше   3 – intercellular bridges in DIS visible at ×100 or lower	0 – РМП не определяется при любом увеличении   0 – DIS not seen at any magnification 1 – РМП (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – DIS (any grade >0) in <33% of the epithelium 2 – РМП (любой степени >0) в <33–66% эпителия   2 – DIS (any grade >0) in 33–66% of the epithelium 3 – РМП (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – DIS (any grade >0) in >66% of the epithelium
Повреждение поверхностного эпителия (ППЭ <sup>7</sup> )   Surface epithelial alteration (SEA)	0 – ППЭ не определяется   0 – SEA not present 1 – ППЭ без эозинофилов   1 – SEA without eosinophils 2 – ППЭ с любым количеством эозинофилов   2 – SEA with any eosinophils 3 – слущивание ППЭ в сочетании с большим количеством эозинофилов   3 – shed-altered surface epithelium admixed with numerous eosinophils	0 – ППЭ не определяется   0 – SEA not present 1 – ППЭ (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – SEA (any grade >0) in <33% of the epithelium 2 – ППЭ (любой степени >0) в <33–66% эпителия   2 – SEA (any grade >0) in 33–66% of the epithelium 3 – ППЭ (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – SEA (any grade >0) in >66% of the epithelium
Дискератоз (эпителиальные клетки с дискератозом, ДЭК <sup>8</sup> )   Dyskeratotic epithelial cells (DEC)	0 – ДЭК не определяется   0 – DEC not present 1 – 1 ДЭК/ПЗР, ×400   1 – 1 DEC/HPF, ×400 2 – 2–5 ДЭК/ПЗР, ×400   2 – 2–5 DEC/HPF, ×400 3 – >5 ДЭК/ПЗР, ×400   3 – >5 DEC/HPF, ×400	0 – дискератоз не определяется   0 – DEC not present 1 – дискератоз (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – DEC (any grade >0) in <33% of the epithelium 2 – дискератоз (любой степени >0) в <33–66% эпителия   2 – DEC (any grade >0) in 33–66% of the epithelium 3 – дискератоз (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – DEC (any grade >0) in >66% of the epithelium
Фиброз собственной пластинки (ФСП <sup>9</sup> ) слизистой оболочки   Lamina propria fibrosis (LPF)	0 – ФСП не определяется   0 – LPF not present 1 – волокна сцеплены друг с другом, пространство между ними не определяется   1 – fibers are cohesive and interfiber spaces cannot be demarcated 2 – диаметр волокон равен диаметру ядер клеток базального слоя   2 – fiber diameter equals the diameter of the basal cell nucleus 3 – диаметр волокон превышает диаметр ядер клеток базального слоя   3 – fiber diameter exceeds the diameter of the basal cell nucleus	0 – ФСП не определяется   0 – LPF not present 1 – ФСП (любой степени >0) в <33% эпителия   1 – LPF (any grade >0) in <33% of the lamina propria 2 – ФСП (любой степени >0) в <33–66% эпителия   2 – LPF (any grade >0) in 33–66% of the lamina propria 3 – ФСП (любой степени >0) в >66% эпителия   3 – LPF (any grade >0) in >66% of the lamina propria

<sup>1</sup> ПЭЧ – пиковое эозинофильное число при оценке участка с наиболее выраженными воспалительными изменениями |

PEC – peak eosinophil count

<sup>2</sup> ПЗР – поле зрения при ×400 | HPF – high-power field (×400)

<sup>3</sup> ГБС – гиперплазия базального слоя | BZH – basal zone hyperplasia

<sup>4</sup> ЭА – эозинофильные абсцессы | EA – eosinophil abscess

<sup>5</sup> ПН – поверхностное наложение | SL – eosinophil surface layering

<sup>6</sup> РМП – расширенные межклеточные пространства | DIS – dilated intercellular spaces

<sup>7</sup> ППЭ – повреждение поверхностного эпителия | SEA – surface epithelial alteration

<sup>8</sup> ДЭК – эпителиальные клетки с дискератозом | DEC – dyskeratotic epithelial cells

<sup>9</sup> ФСП – фиброз собственной пластинки слизистой оболочки | LPF – lamina propria fibrosis

## Заключение

Спектр дифференциальной диагностики эозинофильного эзофагита многообразен и требует мультидисциплинарного подхода к пациентам. В этом ряду как часто встречающаяся патология пищевода, к которой относится гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, так и большое число редких заболеваний, казуистическое сочетание которых с эозинофильным эзофагитом больше запутывает, чем проливает свет на истинный облик последнего. Так, потребовалось немало исследований, чтобы опровергнуть связь эозинофильного эзофагита с целиакией, болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом.

Впрочем, патогенез эозинофильного эзофагита все еще недостаточно изучен, и особый интерес представляют случаи с перекрестом клинических и патоморфологических признаков эозинофильного эзофагита и других заболеваний пищевода, в том числе смешанный фенотип гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/эозинофильного эзофагита и лимфоцитарного эзофагита/эозинофильного эзофагита, которые требуют дальнейшего исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Disclosure.** The authors declare no conflict of interest.

## Литература/References

1. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Brede-noord AJ, Bussmann C, Amil Dias J et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N et al. Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1022–33. e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
3. Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FCLF, Chehade M. Eosinophilic esophagitis – Where are we today? *J Pediatr (Rio J).* 2019;95(3):275–81. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.06.012.
4. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):679–92;quiz 693. DOI: 10.1038/ajg.2013.71.
5. Кайбышева В.О., Михалева Л.М., Никонов Е.Л., Шаповалыню С.Г. Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(2):50–72. DOI: 10.17116/dokgastro2019802150. Kaibysheva VO, Mikhaleva LM, Nikonov EL, Shapovalyants SG. Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019;8(2):50–72 (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019802150.
6. Кайбышева В.О., Михалева Л.М. Эозинофильный эзофагит. Москва: Медиа Сфера, 2021. 104 с. Kaibysheva VO, Mikhaleva LM. Eosinophilic esophagitis. Moscow: Media Sfera, 2021. 104 p. (In Russ.).
7. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(1):3–20.e6;quiz 21–2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.02.040.
8. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1238–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.055.
9. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(3):731–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.044.
10. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: A prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology.* 2008;134(5):1316–21. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.02.016.
11. Reed CC, Dellon ES. Eosinophilic esophagitis. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):29–42. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.08.009.
12. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. Доказательная гастроэнтерология. 2019;8(1):58–83. DOI: 10.17116/dokgastro2019801158. Kaibysheva VO, Kashin SV, Mikhaleva LM, Vidyayeva NS, Kuvayev RO, Galkova ZV et al. Eosinophilic esophagitis: current view on the problem and own clinical observations. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya.* 2019;8(1):58–83 (In Russ.). DOI: 10.17116/dokgastro2019801158.
13. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):267–76. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.
14. Biedermann L, Straumann A, Greuter T, Schreiner P. Eosinophilic esophagitis – established facts and new horizons. *Semin Immunopathol.* 2021;43(3):319–35. DOI: 10.1007/s00281-021-00855-y.
15. Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L et al. An update on eosinophilic esophagitis: Etiological factors, coexisting diseases, and complications. *Digestion.* 2021;102(3):342–56. DOI: 10.1159/000508191.
16. Winter HS, Madara JL, Stafford RJ, Grand RJ, Quinlan JE, Goldman H. Intraepithelial eosinophils: A new diagnostic criterion for reflux esophagitis. *Gastroenterology.* 1982;83(4):818–23. PMID: 7106512.
17. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38(1):109–16. DOI: 10.1007/BF01296781.
18. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: A systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133(4):1342–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.017.

19. *Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M et al.* Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):110–7. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.09.019.
20. *Cotton CC, Betancourt R, Randall C, Perjar I, Bookhout C, Woosley JT et al.* A model using clinical and endoscopic characteristics identifies patients at risk for eosinophilic esophagitis according to updated diagnostic guidelines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(9):1824–34.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.06.068.
21. *Spechler SJ, Genta RM, Souza RF.* Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(6):1301–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01179.x.
22. *Pinto-Sanchez MI, Silvester JA, Leibold B, Leffler DA, Anderson RP, Therrien A et al.* Society for the Study of Celiac Disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(12):875–84. DOI: 10.1038/s41575-021-00511-8.
23. *Jansson-Knodell CL, Hujoel IA, West CP, Taneja V, Prokop LJ, Rubio-Tapia A et al.* Sex difference in celiac disease in undiagnosed populations: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(10):1954–68.e13. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.013.
24. *Caio G, Volta U, Sapone A, Leffler DA, De Giorgio R, Catassi C et al.* Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med.* 2019;17(1):142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z.
25. *Shalom G, Kridin K, Raviv KO, Freud T, Comaneshter D, Friedland R et al.* Atopic dermatitis and celiac disease: A cross-sectional study of 116,816 patients. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):133–8. DOI: 10.1007/s40257-019-00474-2.
26. *Kauppi S, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L.* Atopic dermatitis is associated with dermatitis herpetiformis and celiac disease in children. *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):191–3.e2. DOI: 10.1016/j.jid.2020.05.091.
27. *Shah A, McGreal N, Li B, Kagalwalla AF, Guandalini S.* Celiac disease in association with eosinophilic esophagitis: Case series of six patients from two centers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43(4):E24–5. DOI: 10.1097/00005176-200610000-00062.
28. *Kagalwalla AF, Shah A, Ritz S, Melin-Aldana H, Li BU.* Cow's milk protein-induced eosinophilic esophagitis in a child with gluten-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(3):386–8. DOI: 10.1097/01.mpg.0000243430.32087.5c.
29. *Verzegnassi F, Bua J, De Angelis P, Dall'Oglio L, Di Leo G, Ventura A.* Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is it just a casual association? *Gut* 2007;56(7):1029–30. DOI: 10.1136/gut.2006.117986.
30. *Lucendo AJ, Arias Á, Tenias JM.* Systematic review: The association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(5):422–34. DOI: 10.1111/apt.12859.
31. *Ludvigsson JF, Aro P, Walker MM, Vieth M, Agréus L, Talley NJ et al.* Celiac disease, eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease, an adult population-based study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(7):808–14. DOI: 10.3109/00365521.2013.792389.
32. *Hommeida S, Alsawas M, Murad MH, Katzka DA, Grothe RM, Absah I.* The association between celiac disease and eosinophilic esophagitis: Mayo experience and meta-analysis of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(1):58–63. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001499.
33. *Ari A, Morgenstern S, Chodick G, Matar M, Silbermintz A, Assa A et al.* Oesophageal eosinophilia in children with coeliac disease. *Arch Dis Child.* 2017;102(9):825–9. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311944.
34. *Abuquteish D, Putra J.* Upper gastrointestinal tract involvement of pediatric inflammatory bowel disease: A pathological review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(16):1928–35. DOI: 10.3748/wjg.v25.i16.1928.
35. *Kővári B, Pai RK.* Upper gastrointestinal tract involvement in inflammatory Bowel diseases: Histologic clues and pitfalls. *Adv Anat Pathol.* 2022;29(1):2–14. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000311.
36. *Fan YC, Steele D, Kochar B, Arsene D, Long MD, Dellon ES.* Increased prevalence of esophageal eosinophilia in patients with inflammatory Bowel disease. *Inflamm Intest Dis.* 2019;3(4):180–6. DOI: 10.1159/000497236.
37. *Limketkai BN, Shah SC, Hirano I, Bellaguarda E, Colombel JF.* Epidemiology and implications of concurrent diagnosis of eosinophilic oesophagitis and IBD based on a prospective population-based analysis. *Gut.* 2019;68(12):2152–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318074.
38. *Sonnenberg A, Turner KO, Genta RM.* Comorbid occurrence of eosinophilic esophagitis and inflammatory Bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(3):613–5.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.02.015.
39. *Truskaite K, Dlugosz A.* Prevalence of eosinophilic esophagitis and lymphocytic esophagitis in adults with esophageal food bolus impaction. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:9303858. DOI: 10.1155/2016/9303858.
40. *Islam S, Lee A, Lampe G.* Lymphocytic esophagitis: An Australian (Queensland) case series of a newly recognized mimic of eosinophilic esophagitis. *JGH Open.* 2019;3(5):400–4. DOI: 10.1002/jgh3.12175.
41. *Rubio CA, Ichiya T, Schmidt PT.* Lymphocytic oesophagitis, eosinophilic esophagitis and compound lymphocytic-eosinophilic oesophagitis I: Histological and immunohistochemical findings. *J Clin Pathol.* 2017;70(3):208–16. DOI: 10.1136/jclinpath-2016-203782.
42. *Haque S, Genta RM.* Lymphocytic oesophagitis: Clinicopathological aspects of an emerging condition. *Gut.* 2012;61(8):1108–14. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301014.
43. *Cohen S, Saxena A, Waljee AK, Piraka C, Purdy J, Appelman H et al.* Lymphocytic esophagitis: A diagnosis of increasing frequency. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(10):828–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182500de8.
44. *Rouphael C, Gordon IO, Thota PN.* Lymphocytic esophagitis: Still an enigma a decade later. *World J Gastroenterol.* 2017;23(6):949–56. DOI: 10.3748/wjg.v23.i6.949.
45. *Purdy JK, Appelman HD, Golembeski CP, McKenna BJ.* Lymphocytic esophagitis: A chronic or recurring pattern of esophagitis resembling allergic contact dermatitis. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(4):508–13. DOI: 10.1309/D3PCF6D6YYMQRX9A.

46. Squires KA, Cameron DJ, Oliver M, da Fonseca Junqueira JC. Herpes simplex and eosinophilic oesophagitis: The chicken or the egg? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49(2):246–50. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31817b5b73.
47. Fritz J, Lerner D, Suchi M. Herpes simplex virus esophagitis in immunocompetent children: A harbinger of eosinophilic esophagitis? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(4):609–13. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001748.
48. Zimmermann D, Cribblez DH, Dellon ES, Busmann C, Pfeifer D, Froh M et al. Acute herpes simplex viral esophagitis occurring in 5 immunocompetent individuals with eosinophilic esophagitis. *ACG Case Rep J.* 2016;3(3):165–8. DOI: 10.14309/crj.2016.38.
49. Marella HK, Kothadia JP, Saleem N, Ali B, Abdel-Aziz Y, Mupparaju V et al. A patient with eosinophilic esophagitis and herpes simplex esophagitis: A case report and literature review. *Case Rep Gastrointest Med.* 2021;2021:5519635. DOI: 10.1155/2021/5519635.
50. Frieling T, Heise J, Kreysel C, Blank M, Hemmerlein B, Beccu L et al. Eosinophilic esophagitis and achalasia – just a coincidence? *Z Gastroenterol.* 2019;57(2):151–5. DOI: 10.1055/a-0808-5043.
51. Martín Martín L, Santander C, Lopez Martín MC, Espinoza-Ríos J, Chavarría-Herbozo C, Gisbert JP et al. Esophageal motor abnormalities in eosinophilic esophagitis identified by high-resolution manometry. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(9):1447–50. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06770.x.
52. Nennstiel S, Bajbouj M, Becker V, Slotta-Huspenina J, Wagenpfeil S, Schmid RM et al. High-resolution manometry in patients with eosinophilic esophagitis under topical steroid therapy – a prospective observational study (HIMEOS-study). *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28(4):599–607. DOI: 10.1111/nmo.12753.
53. Ghisa M, Laserra G, Marabotto E, Ziola S, Tolone S, de Bortoli N et al. Achalasia and obstructive motor disorders are not uncommon in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(8):1554–63. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.07.056.
54. Frieling T, Kreysel C, Blank M, Mülle D, Euler P, Melchior I. Not always eosinophilic esophagitis – intramural pseudodiverticulosis of the esophagus – a case report and literature review. *Z Gastroenterol.* 2020;58(12):1201–7. DOI: 10.1055/a-1288-1521.
55. Hentschel F, Lüth S. Clinical and endoscopic characteristics of diffuse esophageal intramural pseudo-diverticulosis. *Esophagus.* 2020;17(4):492–501. DOI: 10.1007/s10388-020-00729-6.
56. Scaffidi MA, Garg A, Ro B, Wang C, Yang TT, Plener IS et al. Esophageal intramural pseudodiverticulosis and concomitant eosinophilic esophagitis: A case series. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:1761874. DOI: 10.1155/2016/1761874.
57. Kathi PR, Tama M, Thammineni N, Ehrnpreis M. Pseudodiverticulosis: A rare presentation of eosinophilic esophagitis. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(2):170–2. DOI: 10.1007/s12328-019-01044-z.
58. Lecouffe-Desprets M, Groh M, Bour B, Le Jeunne C, Puéchal X. Eosinophilic gastrointestinal disorders associated with autoimmune connective tissue disease. *Joint Bone Spine.* 2016;83(5):479–84. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.11.006.
59. Sandhya P, Danda D, Mathew J, Kurian S, Ramakrishna BS. Eosinophilic esophagitis and pharyngitis presenting as mass lesion in a patient with inactive rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(1):33–5. DOI: 10.1097/RHU.0b013e31823e6b54.
60. Xue Z, Miller TL, Abramson L, Thakkar KP, Ketchem CJ, Reddy S et al. Association of eosinophilic esophagitis with autoimmune and connective tissue disorders, and the impact on treatment response. *Dis Esophagus.* 2022;36(1):doac043. DOI: 10.1093/dote/doac043.
61. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):378–86. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.02.030.
62. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett’s esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50;quiz 51. DOI: 10.1038/ajg.2015.322.
63. Conteduca V, Sansonno D, Ingravallo G, Marangi S, Russi S, Lauletta G et al. Barrett’s esophagus and esophageal cancer: An overview. *Int J Oncol.* 2012;41(2):414–24. DOI: 10.3892/ijo.2012.1481.
64. Ness-Jensen E. Epidemiology and prevention of oesophageal adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol.* 2022;57(8):891–5. DOI: 10.1080/00365521.2022.2042594.
65. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, Bisschops R, Schoon EJ, Ragnath K et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(12):1209–17. DOI: 10.1001/jama.2014.2511.
66. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK et al. Radiofrequency ablation in Barrett’s esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2277–88. DOI: 10.1056/NEJMoa0808145.
67. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, Qumseya A, Bain P, Sharma P et al. Adverse events after radiofrequency ablation in patients with Barrett’s esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(8):1086–95.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.04.001.
68. Villa N, El-Serag HB, Younes M, Ertan A. Esophageal eosinophilia after radiofrequency ablation for Barrett’s esophagus. *Dis Esophagus.* 2013;26(7):674–7. DOI: 10.1111/dote.12033.
69. Halsey KD, Arora M, Bulsiewicz WJ, Heath J, Petullo B, Madanick RD et al. Eosinophilic infiltration of the esophagus following endoscopic ablation of Barrett’s neoplasia. *Dis Esophagus.* 2013;26(2):113–6. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2012.01330.x.
70. Owens VL, Katzka DA, Lutzke LS, Wang KK, Smyrk TC. Endoscopic ablative therapy for Barrett’s esophagus: A potential cause of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus.* 2012;25(1):33–9. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2011.01214.x.
71. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES et al. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 2022;96(4):576–92.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2022.05.013.
72. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut.* 2022;71(8):1459–87. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327326.



73. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–45. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.065.
74. Zhernov YV, Vysochanskaya SO, Sukhov VA, Zaostrvtseva OK, Gorshenin DS, Sidorova EA et al. Molecular mechanisms of eosinophilic esophagitis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13183. DOI: 10.3390/ijms222413183.
75. D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, Cuomo R, De Palma GD, Sarnelli G. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):150–8. DOI: 10.4291/wjgp.v6.i4.150.
76. Orlando RC. The integrity of the esophageal mucosa. Balance between offensive and defensive mechanisms. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(6):873–82. DOI: 10.1016/j.bpg.2010.08.008.
77. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(6):1762–71.e7. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.09.027.
78. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):206–12. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.10.016.
79. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H 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(3):1–8. DOI: 10.1111/dote.12470.

### Информация об авторах

Ксения Сергеевна Масленкина – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Евгений Николаевич Мотылев – аспирант НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Михаил Юрьевич Гущин – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Валерия Олеговна Кайбышева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Дмитрий Андреевич Атякшин – доктор медицинских наук, профессор, директор научно-образовательного ресурсного центра «Инновационные технологии иммунофенотипирования, цифрового пространственного профилирования и ультраструктурного анализа» РУДН им. Патриса Лумумбы.

Яна Юрьевна Кудрявцева – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы.

Георгий Юрьевич Кудрявцев – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института РУДН им. Патриса Лумумбы.

### Authors information

Ksenia S. Maslenkina – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Eugeny N. Motylev – Postgraduate Student, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-9453-3515>

Mikhail U. Gushchin – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.  
<https://orcid.org/0000-0002-1041-8561>

Valeria O. Kaibysheva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.  
<https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Dmitry A. Atyakshin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Research and Educational Resource Centre for Immunophenotyping, Digital Spatial Profiling and Ultrastructural Analysis Innovative Technologies, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0002-8347-4556>

Yana Y. Kudryavtseva – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Pathology Department, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0002-7218-0798>

Georgy Y. Kudryavtsev – Cand. Sci. (Med.), Assistant, Pathology Department, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia.  
<https://orcid.org/0000-0001-7921-9758>