

Эпидемиология, этиология и патогенез эозинофильного эзофагита. Новейшие данные

© К.м.н. В.О. КАЙБЫШЕВА¹, д.м.н., проф. Л.М. МИХАЛЕВА², д.м.н., проф. Е.Л. НИКОНОВ¹, д.м.н., проф. С.Г. ШАПОВАЛЬЯНЦ¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

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

Основные положения. Эозинофильный эзофагит — недостаточно изученное заболевание пищевода, в основе патогенеза которого лежит предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа, экспрессирующих при контакте с экзогенными аллергенами чрезвычайно активную группу цитокинов. Высокая концентрация Th2-цитокинов в слизистой оболочке пищевода приводит к эозинофильной инфильтрации стенки пищевода на всем его протяжении (от проксимального до дистального отдела), развитию хронического воспаления в толще эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки пищевода, развитию подслизистого фиброза.

Выводы. ЭоЭ — это хроническое Th2-ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (затруднения при приеме пищи у детей — рвота, поперхивание, отказ от еды и дисфагия у подростков и взрослых).

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, эозинофилия пищевода, Т-хелперы 2-го типа, дисфагия.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кайбышева В.О. — <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Михалева Л.М. — e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Никонов Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Шаповальянц С.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

Автор, ответственный за переписку: Кайбышева В.О. — e-mail: valeriakai@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

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):50-72. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802150>

Epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis. The latest data

© V.O. KAIBYSHEVA¹, L.M. MIKHALEVA², E.L. NIKONOV¹, S.G. SHAPOVALYANTS¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective — to report the modern statements regarding epidemiology, etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis (EoE).

Main statements. Eosinophilic esophagitis is an insufficiently studied disease of the esophagus. Pathogenesis of disease is based on predisposition to the development of immune response through activation of T-helper 2 cells. These cells express an extremely active group of cytokines after contact with exogenous allergens. High concentration of Th2-cytokines in esophageal mucosa is followed by eosinophilic infiltration of entire esophageal wall (from proximal to distal parts), chronic inflammation in epithelium and lamina propria of esophageal mucosa and submucosal fibrosis.

Conclusion. EoE is a chronic Th2-associated disease of the esophagus, characterized by severe eosinophilic inflammation of esophageal mucosa and submucosal fibrosis. Clinical symptoms are caused by esophageal dysfunction (vomiting, gagging, refusing food in children and dysphagia in adolescents and adults).

Keywords: eosinophilic esophagitis, esophageal eosinophilia, T-helpers 2 cells, dysphagia.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kaibysheva V.O. — <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Mikhaleva L.M. — e-mail: mikhalevalm@yandex.ru

Nikonov E.L. — <https://orcid.org/0000-0003-3021-6534>

Shapovalyants S.G. — <https://orcid.org/0000-0003-0629-3871>

Corresponding author: Kaibysheva V.O. — e-mail: valeriakai@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

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.). <https://doi.org/10.17116/dokgastro2019802150>

Непрерывно меняющиеся условия существования современного человека, технологический прогресс, модернизация сельского хозяйства, нацеленная на увеличение производительности, появление генетически-модифицированных продуктов, неблагоприятная экологическая ситуация, повсеместное применение антибактериальных препаратов оказывают неизбежное влияние на изменение структуры заболеваемости. Все чаще клиницисты и ученые-медики сталкиваются с некогда редкими или неизвестными нозологиями. Одним из таких заболеваний является эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — хроническое иммуновоспалительное заболевание пищевода с неизвестной этиологией и клинической картиной, во многом напоминающей гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) [1].

В ряду заболеваний пищевода в странах Европы и США ЭоЭ уже несколько десятилетий занимает второе по распространенности место после ГЭРБ. ЭоЭ является главной причиной дисфагии и острых эпизодов вклинивания пищи в пищевод у детей и лиц молодого возраста.

Первые описания эозинофилии пищевода были опубликованы в 70-х годах прошлого века (Р. Лэндерс), в начале 90-х годов ЭоЭ был выделен в отдельный клинико-морфологический синдром, характеризующийся дисфагией на фоне персистирующего эозинофильного воспаления (более 15 эозинофилов в поле зрения при увеличении в 400 раз) в толще слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода [2–4].

С момента выделения ЭоЭ в отдельную нозологическую форму (код по МКБ-10 K20.0) частота установления диагноза «Эозинофильный эзофагит» стала нарастать в экспоненциальной прогрессии, что привело к лавинообразному увеличению числа научных публикаций и распространенности этого заболевания. В дальнейшем накопленные данные о клинических, эндоскопических и гистологических особенностях нового заболевания нашли свое отражение в нескольких экспертных документах и клинических рекомендациях европейских и американских научных обществ (2007, 2011, 2013 и 2014 гг.) по диагностике и лечению ЭоЭ у детей и взрослых [5–8].

Первые рекомендации по диагностике и лечению ЭоЭ в Российской Федерации вышли в свет в 2013 г. [9].

Определение

ЭоЭ — хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, развитием подслизистого фиброза, клинически проявляющееся нарушением глотания (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и т.д.) [1, 9, 10].

Эпидемиология

Официальные данные об эпидемиологии ЭоЭ, основанные на результатах больших популяционных исследований, доступны только в США и некоторых странах Европы, где за последние 30 лет наблюдается значительный рост распространенности ЭоЭ (табл. 1).

Показатель заболеваемости ЭоЭ, составляющий на сегодняшний день 3,7 заболевших на 100 тыс. человек в год (95% ДИ 1,7–6,5), получен в результате метаанализа (2016 г.) нескольких крупных популяционных исследований, проведенных в США и некоторых странах Европы [11].

Наименьшие цифры заболеваемости зарегистрированы в Нидерландах (2,1 на 100 тыс. в год), наибольшие — в США (12,8 на 100 тыс. в год) [12–14].

ЭоЭ страдают преимущественно мужчины (75%) белой расы (более 90%). ЭоЭ встречается во всех возрастных группах, однако чаще у молодых (средний возраст больных составляет 36–42 года) [15].

В большинстве исследований, посвященных эпидемиологии ЭоЭ, показан неуклонный и стремительный рост заболеваемости ЭоЭ за последние десятилетия. Так, в работе R. Noel и соавт. [14] в период с 2000 по 2003 г. заболеваемость ЭоЭ в США (штат Огайо) возросла на 40%. В исследованиях, проведенных в двух других регионах США, также зафиксировано 27- и 5-кратное увеличение числа заболевших всего за несколько лет [16, 17]. Согласно данным европейских популяционных исследований, число вновь зарегистрированных больных ЭоЭ за последние годы возросло в 6–100 раз [18–24].

Ежегодно наблюдается истинное увеличение числа заболевших, что доказывают результаты нескольких исследований, основанных на ретроспективной морфологической оценке биопсийного материала. В частности, в одном из исследований (Whitney—Miller CL и соавт., 2009) было показано, что при повторном прицельном изучении биоптатов из пищевода за период с 1992–2004 гг. на предмет выявления пропущенных случаев эозинофилии, распространенность ЭоЭ в указанный период значительно уступала современным показателям [25].

ЭоЭ — это хроническое персистирующее заболевание, в связи с чем наблюдается неизбежный ежегодный прирост распространенности ЭоЭ.

По данным эпидемиологических исследований, наименьшая распространенность ЭоЭ наблюдается в Дании (2,3 на 100 тыс. человек) [26], наибольшая — в США (штат Огайо): 90,7 на 100 тыс. человек [10, 14] (табл. 2). В среднем распространенность ЭоЭ составляет 22,7 на 100 тыс. человек (95% ДИ 12,4–36,0): 43,4 на 100 тыс. (95% ДИ 22,5–71,2) взрослых и 29,5 на 100 тыс. (95% ДИ 17,5–44,7) детей [11, 15].

Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки [11—23, 27—34], значительно ниже в Японии и Китае [35—39]. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке [40—44]. Данных по Африке и Индии нет [45]. В России диагноз практически не устанавливается, имеются лишь единичные публикации с описанием нескольких больных с ЭоЭ [9, 24].

Столь значимые различия в эпидемиологии ЭоЭ в восточных и западных странах являются предпосылками для изучения влияния факторов внешней среды, расовой и этнической принадлежности пациентов на заболеваемость, течение и прогноз ЭоЭ.

Распространенность ЭоЭ варьирует не только в различных географических зонах, но и в группах больных с различными клиническими симптомами. Так, среди лиц, прошедших эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ЭоЭ обнаруживается в среднем в 2,4—6,6% случаев [40, 42, 46—48]. При этом у боль-

ных с рефрактерной изжогой ЭоЭ выявляется при проведении ЭГДС в 1—8% случаев [43, 47, 49, 50, 51—54], у больных с жалобами на некардиальную боль в грудной клетке — в среднем в 6% [55], у больных с абдоминальной болью — в 4% [56], при пищевой аллергии — в 5% [57].

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 [58—70].

Первое исследование в России, оценивающее распространенность ЭоЭ среди пациентов, проходящих ЭГДС (по разным поводам), проведенное в 2018 г. на базе ведущих эндоскопических отделений Москвы, Казани, Ярославля и позволило выявить ЭоЭ у 0,076% пациентов (собственные неопубликованные данные).

Факторы риска

Стремительный рост заболеваемости ЭоЭ за последние десятилетия может свидетельствовать о важ-

Таблица 1. Заболеваемость ЭоЭ [15]

Table 1. Population-based Estimates of EoE Incidence [15]

Страна	Исследуемая популяция	Период (год)	Заболеваемость ЭоЭ (на 100 тыс. человек)
Hamilton County, США (штат Огайо)	Дети	2000	9,1
		2001	9,9
		2002	10,3
		2003	12,8
Olten County, Швейцария	Взрослые	1989—1991	1,2
		1992—1994	1,6
		1995—1997	1,1
		1998—2000	0,7
		2001—2003	0,7
		2004—2006	4,4
		2007—2009	7,4
Olmstead County, США	Взрослые и дети	1991—1995	0,35
		2001—2005	9,5
Дания (Юг)	Дети	2005—2007	1,6
Нидерланды	Взрослые и дети	1996	0,01
		2010	1,3
		2015	2,1
Канада	Взрослые и дети	2004	2,1
		2008	10,7
Испания	Взрослые и дети	2005—2011	6,4
		2012—2016	9,8
Дания	Взрослые и дети	1997	0,13
		2012	2,6
Словения	Дети	2005	0,24
		2006	0,25
		2007	0,25
		2008	0,76
		2009	0,25
		2010	1,78
		2011	1,02
2012	1,8		

ной роли изменяющихся факторов внешней среды (наряду с генетическими факторами) в этиологии и патогенезе заболевания (рис. 1).

Известно, что распространенность ЭоЭ увеличивается с возрастом и максимальна среди лиц 30—44 лет, резко снижаясь в пожилом возрасте [28]. Необъяснимо низкая распространенность ЭоЭ у лиц более старшего возраста (несмотря на хроническое прогрессирующее и в то же время доброкачественное течение заболевания) доказывает значение изменившихся за последние 40—50 лет условий внешней среды, экологических факторов в этиологии и патогенезе заболевания.

Одной из самых популярных точек зрения, объясняющих растущую распространенность ЭоЭ, является так называемая гигиеническая гипотеза, гласящая, что тенденция к повсеместной чистоте и стерильности, применение дезинфектантов, средств гигиены с добавлением антибактериальных препаратов привели к нарушению естественной антигенной стимуляции иммунной системы детей, что стало причиной снижения иммунной толерантности, увеличения распространенности аутоиммунных и аллергических заболеваний [15, 71].

Другими факторами, вероятно способствующими развитию ЭоЭ, считают загрязнение воздуха, повсеместное использование антибиотиков и ингибиторов протонной помпы (ИПП), массовую эрадикацию *Helicobacter pylori*, герпетическую и микоплазменную инфекции и т.д. (табл. 3) [15].

Существуют работы, результаты которых показали, что преждевременные роды, кесарево сечение, искусственное вскармливание, применение антибиотиков в течение 1-го года жизни ребенка также ассоциированы с повышенным риском развития ЭоЭ [72—75]. В данном случае возникновение ЭоЭ связывают с патологически измененным составом кишечной микробиоты [76, 77].

Сторонники инфекционной теории развития ЭоЭ подчеркивают протективную роль бактерии *H. pylori*: в нескольких исследованиях показана обратная ассоциация между частотой инфицирования *H. pylori* и распространенностью ЭоЭ [78—82]. Защитная роль *H. pylori* подтверждается также тем фактом, что с момента открытия бактерии (начало 80-х годов) и началом массовой эрадикации заболеваемость ЭоЭ прогрессивно нарастает. Однако работ, доказывающих роль *H. pylori* в патогенезе ЭоЭ, нет [15].

Таблица 2. Распространенность ЭоЭ [15]

Table 2. Prevalence of EoE [15]

Страна	Исследуемая популяция	Период (год)	Распространенность ЭоЭ (на 100 тыс. населения)
Hamilton County, США (штат Огайо)	Дети	2000	9,9
		2001	19,8
		2002	30,2
		2003	43
		2006	90,7
Австралия	Дети	1995	0,5
		1999	3,1
		2004	8,9
Olten County, Швейцария	Взрослые	1989—1991	3,6
		1992—1994	7,9
		1995—1997	11,5
		1998—2000	12,5
		2001—2003	13,4
		2004—2006	26,6
		2007—2009	42,8
Северная Швеция	Взрослые	1998—2001	400
Olmstead County, США	Взрослые и дети	1976—2005	55
Дания (Юг)	Дети	2005—2007	2,3
США	Взрослые и дети	2010	52,2
		2009—2011	56,7
		2011—2014	50,6
Нидерланды	Взрослые и дети	1996—2010	4,1
Канада	Взрослые и дети	2004—2008	33,7
Испания	Взрослые и дети	2011	44,6
Дания	Взрослые и дети	1997	0,13
		2012	13,8

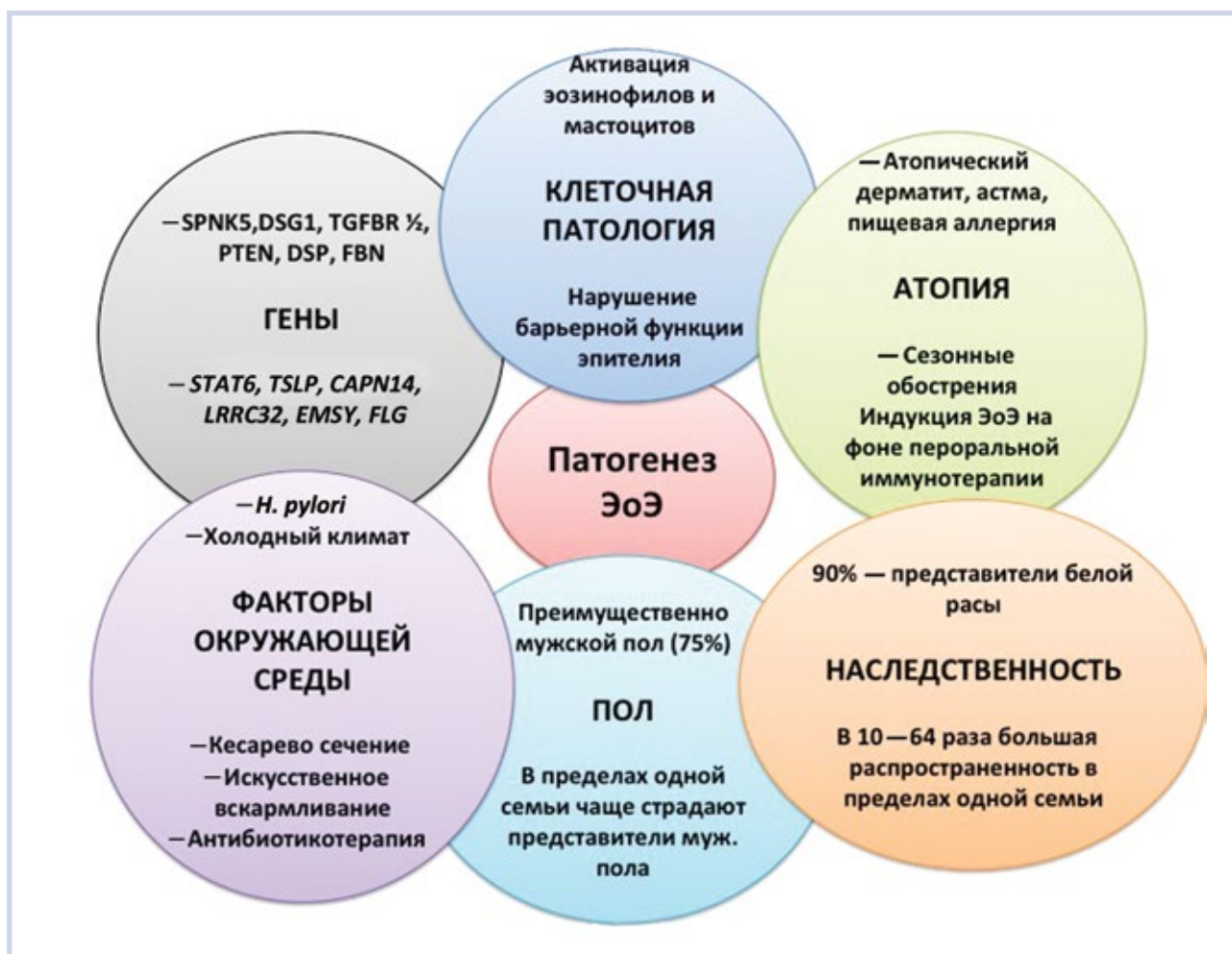


Рис. 1. Факторы риска развития ЭоЭ.
Fig. 1. Risk factors of EoE.

Считают, что инфицирование *H. pylori* способствует развитию иммунного ответа организма-хозяина по пути активизации Т-хелперов 1-го типа (Th₁), в то время как отсутствие *H. pylori* предрасполагает к Th₂-ассоциированному иммунному ответу [78]. Подтверждается эта теория данными о большей распространенности атопических заболеваний (в основе патогенеза которых также лежит патологическая Th₂-иммунная реакция) у неинфицированных *H. pylori* лиц [83].

Инфицирование вирусом простого герпеса или микоплазмой (механизмы патогенеза не изучены), пероральная иммунотерапия аллергических заболеваний, возможно, также вносят определенный вклад в нарушение иммунологического статуса, приводя к манифестации ЭоЭ [84–93].

Прямых доказательств роли ИПП в развитии ЭоЭ нет, однако появление ИПП в 80-х годах XX века, совпавшее с ростом распространенности ЭоЭ, настоятельно убеждает ученых. Более того, известно, что у части

больных, принимающих ИПП, наблюдается синтез антител (IgE) к пищевым продуктам [94].

В ряде работ показана более высокая распространенность ЭоЭ среди больных целиакией, заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунными болезнями [95–102].

Естественное течение заболевания

ЭоЭ был выделен в отдельную нозологию 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.

Большинство исследований, посвященных естественному течению заболевания и оценке его прогноза, были ретроспективными, одноцентровыми, включали разнородные группы больных, при лечении которых одновременно применяли ИПП, стероидные гормоны, диету, при необходимости выполняли дилатацию пищевода, что не позволяло полу-

Таблица 3. Возможные факторы риска ЭоЭ [15]

Table 3. Risk factors of EoE [15]

Фактор риска	Комментарий
Загрязнение воздуха, аэроаллергены	Триггеры заболевания, могут способствовать сезонным обострениям ЭоЭ
Пищевые аллергены	Триггеры заболевания: элиминация пищевых аллергенов приводит к ремиссии ЭоЭ
<i>Helicobacter pylori</i>	Обратная ассоциация: рост распространенности ЭоЭ на фоне снижения инфицированности населения <i>H. pylori</i>
Пероральная иммунотерапия	Описаны случаи развития ЭоЭ на фоне пероральной иммунотерапии аллергических заболеваний
ИПП	Могут индуцировать синтез IgE к определенным продуктам
Низкая плотность населения	Распространенность ЭоЭ растет со снижением плотности населения
Беременность, роды и раннее детство	Кесарево сечение, преждевременные роды, применение антибиотиков в младенчестве, искусственное вскармливание ассоциированы с ростом распространенности ЭоЭ
Целиакия	ЭоЭ чаще наблюдается у больных с целиакией, чем в общей популяции
Аутоиммунные заболевания	ЭоЭ может ассоциироваться с ВЗК, ревматоидным артритом, тиреоидитом Хашимото, рассеянным склерозом, иммунодефицитными состояниями (дефицит IgA)

Примечание. ВЗК — воспалительные заболевания кишечника.

читать надежных данных. В то же время недостаточное понимание прогноза заболевания, неопределенность в отношении длительности диетических ограничений и медикаментозной поддерживающей терапии, соотношение риска и пользы постоянного применения ИПП, стероидных гормонов значительно затрудняют лечение больных [15, 103].

Современные представления о естественном течении ЭоЭ во многом основаны на данных двух одноклеточных наблюдений за больными ЭоЭ, проводившихся в Швейцарии [104, 105].

Первое наблюдение (А. Straumann и соавт.) [104] за 30 взрослыми больными ЭоЭ, не получавшими медикаментозную терапию, продолжалось около 11 лет. Дисфагия и эозинофилия в слизистой оболочке пищевода персистировали на протяжении всего периода наблюдения. У 37% больных выраженность дисфагии с течением времени значительно уменьшилась, у 23% дисфагия усугубилась, у остальных пациентов выраженность жалоб значимо не изменилась. Эндоскопическая картина заболевания за обозначенный период наблюдения оставалась стабильной у всех пациентов, тогда как степень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и субэпителиального фиброза прогрессировала с течением времени в 20 и 86% оцененных биоптатов соответственно.

За 11-летний период ни у одного из пациентов не развились новообразования пищевода, не обнаруживались эозинофильные поражения других отделов ЖКТ [104]. Таким образом, в данном исследовании показаны две важные особенности естественного течения ЭоЭ: хронический персистирующий характер и отсутствие выраженного прогрессирования заболевания за 11-летний период. Однако работа имеет серьезное ограничение: $\frac{1}{3}$ пациентам, включенным в исследование, выполнена дилатация пищевода в связи с дисфагией.

Вторая работа по изучению естественного течения и необходимости поддерживающей терапии была проведена среди пациентов с гистологической ремиссией ЭоЭ, индуцированной приемом топических стероидов (2 мг будесонида в сутки) [105]. Рандомизированное контролируемое исследование включало 28 больных, которые случайным образом были распределены в две группы и получали плацебо или 0,5 мг будесонида перорально (что составляло 25% от первоначальной дозы) в течение 1 года. По результатам морфологической оценки биоптатов оказалось, что в группе плацебо степень эозинофильной инфильтрации увеличилась в среднем с 0,7 до 65 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения. Более того, у 64% больных в группе плацебо к 50-й неделе наблюдения возник рецидив симптомов заболевания, что подтвердило целесообразность длительной поддерживающей терапии топическими стероидами при ЭоЭ [105].

В нескольких исследованиях, основанных на опросе больных ЭоЭ через несколько лет после установления диагноза, показано отсутствие прогрессирования симптомов или появление умеренно выраженных жалоб [106—108]. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные могут свидетельствовать о крайне медленном прогрессировании заболевания и его симптомов даже в отсутствие систематического лечения.

Однако существуют и более пессимистичные данные относительно естественного течения и прогноза заболевания, основанные на результатах двух ретроспективных исследований [109, 110].

Результаты ретроспективной оценки швейцарской базы данных, включавшей 200 взрослых больных ЭоЭ (средний возраст 39 лет), показали, что с увеличением продолжительности заболевания значительно возрастает вероятность развития стриктур пи-

шевода. Стриктуры развиваются при несвоевременно установленном диагнозе и отсутствии лечения с вероятностью 17% у больных с анамнезом заболевания до 2 лет, у 64% — при анамнезе 14–17 лет, у 71% — при 20-летнем анамнезе ЭоЭ [110].

Авторы другой работы [109], основанной на анализе данных ЭГДС 379 пациентов (средний возраст 25 лет), показали, что больные с преобладанием воспалительных изменений в пищеводе имеют гораздо более короткий анамнез ЭоЭ и значительно моложе больных с фибротическими изменениями стенки пищевода. Более того, риск развития стриктур и стенозов удваивался с каждым десятилетием жизни (без адекватного лечения).

Еще в одном исследовании с участием 64 взрослых, больных ЭоЭ [111], также показана ассоциация выраженности стриктур пищевода с длительностью анамнеза заболевания: отсутствие лечения ЭоЭ в течение 5 лет с момента манифестации его первых симптомов приводило к развитию стриктур с диаметром пищевода более 16 мм, отсутствие терапии длительностью 11 лет и более сопровождалось развитием стриктур с диаметром пищевода 10–16 мм, при анамнезе заболевания более 15 лет диаметр пищевода составлял менее 10 мм.

Таким образом, авторы большинства исследований, основанных на оценке симптомов и качества жизни больных с ЭоЭ, сообщили об относительно доброкачественном течении заболевания, отсутствии прогрессирования симптомов или появлении лишь умеренно выраженных жалоб с течением времени. 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 достаточно медленно (годами и десятилетиями). 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, как правило, к многомесячной ремиссии заболевания [112, 113]. Дилатация стриктур пищевода обеспечивает купирование дисфагии на срок до 1 года даже при отсутствии противовоспалительной медикаментозной терапии [114].

Опираясь на современные эндоскопические и морфологические данные по естественному течению заболевания, ученые разработали модель прогрессирования ЭоЭ, включающую постепенный переход от воспалительных изменений к фиброзу и стенозу пищевода. Считается, что в случае своевременного начала медикаментозной терапии и диетических огра-

ничений на ранних стадиях заболевания возможно замедление прогрессирования фибротических изменений, однако доказательств этому недостаточно. Описаны случаи возникновения спонтанных ремиссий заболевания (без применения медикаментозной терапии или диет), однако они нехарактерны для ЭоЭ и являются скорее исключением [15].

В то же время авторы исследований по оценке морфологических изменений в слизистой оболочке пищевода сообщают о неизбежном прогрессировании патологического процесса с исходом в склероз и развитием дисфагии у большинства больных ЭоЭ [109–111, 115]. Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сформулировать однозначные рекомендации относительно необходимости и длительности поддерживающей терапии ЭоЭ.

Этиология и патогенез

С патофизиологической точки зрения, ЭоЭ — это хроническое Th₂-ассоциированное заболевание пищевода, характеризующееся развитием выраженного эозинофильного воспаления (более 15 эозинофилов в поле зрения при 400-кратном увеличении) в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (затруднения при приеме пищи у детей, сопровождающиеся рвотой, поперхиванием, отказом от еды; дисфагия у подростков и взрослых).

В формировании ЭоЭ имеет место патогенетическое влияние трех групп факторов [24, 116]:

- генетическая предрасположенность к развитию иммунного ответа (при контакте с чужеродными антигенами) по пути активации Т-хелперов 2-го типа (Th₂);
- нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода (воспаление, расширение межклеточных пространств, нарушение синтеза белков плотных контактов), способствующее более глубокой пентрации антигенов в толщу слизистой оболочки;
- сенсибилизация к воздушным и пищевым антигенам.

Роль пищевых и воздушных антигенов в патогенезе ЭоЭ. О роли пищевых и воздушных антигенов в патогенезе заболевания свидетельствуют высокая эффективность элиминационных диет (достижение ремиссии у 50–75% больных) и частая ассоциация ЭоЭ с другими atopическими заболеваниями.

Пищевые продукты являются доказанным триггером развития ЭоЭ. Применение элиминационных и элементных диет лежит в основе терапии ЭоЭ (позволяют достичь ремиссию заболевания у большинства больных). Тем не менее остается загадкой, почему продукты, веками употреблявшиеся человеком в пищу, стали приводить к развитию ЭоЭ лишь око-

ло 30 лет назад. Возможно, это связано с внедрением особых технологий в сельскохозяйственные процессы (применение антибиотиков, гормональных препаратов и специальных синтетических кормов при выращивании животных), с промышленными особенностями заготовки, хранения и упаковки пищевых продуктов, с добавлением консервантов, появлением генетически-модифицированных продуктов питания [15].

С другой стороны, возможно, речь идет о тенденции к снижению иммунной толерантности современного человека, поскольку известно, что до 81% больных ЭоЭ страдают пищевой аллергией, около 15% имеют в анамнезе эпизоды пищевой анафилаксии, 40–75% страдают аллергическим ринитом, 4–60% — экземой, 14–70% — бронхиальной астмой. В целом 28–86% взрослых и 42–93% детей, больных ЭоЭ, имеют атопические заболевания на момент обращения и около 50–60% — в анамнезе [24, 98].

Кроме того, в исследованиях Akei, Mishra и соавт. на мышах было показано, что ЭоЭ может быть индуцирован не только при воздействии аллергенов, но даже при интраназальном введении Th_2 -ассоциированных интерлейкинов (ИЛ-5, ИЛ-13). Так, в эксперименте, кожная экспозиция аллергена *Aspergillus fumigatus* индуцировала у мышей воспаление на коже, аналогичное таковому при атопическом дерматите, а также мощный системный Th_2 -ассоциированный иммунный ответ, эозинофилию в периферической крови, однако инфильтрации слизистой пищевода эозинофилами не наблюдалось. В дальнейшем сенсибилизированным к *Aspergillus fumigatus* мышам интраназально вводили тот же аллерген либо цитокин ИЛ-13, что неминуемо приводило к выраженной эозинофильной инфильтрации слизистых оболочек респираторного тракта и пищевода, что свидетельствовало о важной роли воздушных аллергенов как триггерного фактора эозинофилии пищевода. При исследовании биоптатов кожи и слизистой оболочки пищевода у таких мышей было обнаружено, что ЭоЭ и атопический дерматит имеют сходные морфологические особенности: эозинофильная инфильтрация и гиперплазия базального слоя многослойного эпителия, дегрануляция эозинофилов в толще слизистой оболочки пищевода и кожи [24, 117, 118].

Таким образом, возможно, ЭоЭ является одним из проявлений общей атопической реакции организма, а сенсибилизация к воздушным и пищевым антигенам служит ключевым звеном патогенеза ЭоЭ [116].

Генетические аспекты ЭоЭ. Если еще несколько лет назад о генетической предрасположенности к ЭоЭ делали лишь предположения, основанные на косвенных фактах (манифестация заболевания в раннем детском возрасте, высокая конкордантность сре-

ди монозиготных близнецов, наличие кровных родственников, больных ЭоЭ, преобладание мужчин среди заболевших), то на сегодняшний день описано уже 94 гена, ответственных за развитие ЭоЭ. Экспрессируясь в клетках слизистой оболочки пищевода, данные гены, объединенные под названием «транскриптом ЭоЭ», отвечают за осуществление нормальной барьерной функции пищевода, синтез провоспалительных Th_2 -ассоциированных цитокинов и хемоаттрактантов для эозинофилов, синтез коллагеновых волокон и т.д.

Одним из наиболее важных участков генома для ЭоЭ является так называемый эпидермальный дифференцировочный комплекс, включающий около 45 генов, регулирующих созревание и дифференцировку эпидермиса кожи и плоского эпителия слизистых оболочек. Точечные мутации (нонсенс, миссенс) или супрессия одного из генов эпидермального дифференцировочного комплекса приводят к нарушению синтеза структурного белка — филаггрина FLG (от англ. filament aggregating protein — филамент-агрегирующий белок) и снижению барьерной функции многослойного плоского эпителия и эпидермиса. Нарушения экспрессии гена *FLG* часто обнаруживаются не только у больных ЭоЭ, но и при многих атопических заболеваниях [118, 119]. Регуляция активности генов, расположенных в участке эпидермального дифференцировочного комплекса, осуществляется ИЛ-13, который, угнетая их экспрессию, приводит к снижению синтеза некоторых структурных белков эпителия и белков плотных контактов [116].

Другим геном, нарушение экспрессии которого описано у больных ЭоЭ, является *CAPN14* (calpain-14). Ген локализуется в 23-й хромосоме (2p23) и кодирует синтез внутриклеточного протеолитического фермента, вызывающего деградацию десмосомальных белков (десмоглеин-1). Гиперэкспрессия данного гена, индуцируемая ИЛ-13, наблюдается только в клетках слизистой оболочки пищевода, что приводит к нарушению ее барьерной функции [120].

Еще одним важным геном, чрезвычайно активно экспрессируемым в эпителиальных клетках больных ЭоЭ (по сравнению со здоровыми добровольцами), является ген *CCL26* (chemokine C-C motif ligand 26), ответственный за синтез хемоаттрактанта эозинофилов — эотаксина-3 [121–123]. У больных ЭоЭ в гене *CCL26* обнаружена замена тимина на гуанин в положении 2496, что приводит к гиперэкспрессии эотаксина-3. Главным стимулятором экспрессии гена *CCL26* также служит ИЛ-13 [116, 124].

Мутации в гене тимического стромального лимфопоэтина играют одну из ключевых ролей в развитии ЭоЭ. TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин) — цитокин, высвобождаемый эпителиальными клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-ки-

Таблица 4. Гены, ассоциированные с развитием ЭоЭ [116, 128]

Table 4. EoE genetic risk loci [116, 128]

Генетический дефект	Ген	Патогенетический механизм
Нуклеотидный полиморфизм	<i>CCL26</i>	Активация экспрессии эотаксина-3
Нуклеотидный полиморфизм в зоне промотора или интрона	<i>CAPN14</i>	Гиперэкспрессия протеолитического фермента в пределах слизистой оболочки пищевода. Нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода
Нуклеотидный полиморфизм в зоне промотора или интрона	<i>TSLP</i> <i>WDR36</i>	Стимуляция экспрессии цитокинов, детерминирующих Th ₂ -иммунный ответ; активация эозинофилов и базофилов
Миссенс-мутации	<i>CRLF2 (TSLPR)</i>	Гиперэкспрессия рецепторов к тимическому стромальному лимфопоэтину, ассоциация с мужским полом (за счет локализации данного гена в половых хромосомах)
Нуклеотидный полиморфизм	<i>LRRC52</i> <i>EMSY</i>	LRRC52 – протеин, связывающий фактор роста опухолей β Нарушение передачи сигналов фактора некроза опухолей β EMSY – регулятор транскрипции
	<i>STAT6</i>	STAT6 – сигнальный медиатор, посредством которого осуществляются эффекты ИЛ-4 и ИЛ-13, участвует в индукции Th ₂ -иммунного ответа
Нуклеотидный полиморфизм в области промотора гена	<i>TGFB1</i>	Гиперэкспрессия фактора роста опухоли β
Миссенс-мутации	<i>TGFBRI/TGFBR2/FBN</i>	Гиперэкспрессия и усиление эффектов фактора роста опухоли β
Нонсенс, миссенс-мутации	<i>FLG</i>	Нарушение барьерной функции эпителия
Миссенс-мутации	<i>DSG1</i>	Нарушение барьерной функции эпителия, увеличение продукции тимического стромального лимфопоэтина и периостина
Миссенс-мутации	<i>PTEN</i>	Нарушение активности фосфатаз

шечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и мастоциты), способствуя детерминации иммунного ответа по Th₂-зависимому пути. Гиперэкспрессия TSLP характерна не только для ЭоЭ, но и для большинства атопических заболеваний [125, 126]. У больных ЭоЭ описаны мутации в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину, расположенному в половых хромосомах, с чем, вероятно, и связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ [116].

Итак, пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания. В основе же патогенеза ЭоЭ, вероятнее всего, лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа и барьерной функции слизистой оболочки пищевода (табл. 4).

Необходимо отметить, что гены, вовлеченные в патогенез ЭоЭ, атопических заболеваний и заболеваний, связанных с нарушением барьерной функции плоского эпителия, кардинально отличаются от таковых при ГЭРБ, ВЗК.

В настоящее время разработан метод диагностики ЭоЭ, основанный на генетическом анализе биоптатов слизистой оболочки пищевода. Специфичность и чувствительность генетического тестирования составляют 98 и 96% соответственно. Методика имеет важные преимущества: нет необходимости в выполнении множественных биопсий, диагноз может быть установлен вне зависимости от степени эозинофильного воспаления слизистой оболочки, в

том числе на фоне терапии кортикостероидами и ИПП [127].

Нарушения барьерной функции слизистой оболочки пищевода в патогенезе ЭоЭ. Эпителий слизистой оболочки пищевода осуществляет важнейшую барьерную функцию и одновременно является обширной поверхностью для контакта с антигенами внешней среды.

Слизистая оболочка пищевода выстлана многослойным плоским неороговевающим эпителием. В норме эпителий пищевода представлен одним— тремя слоями базальных клеток и собственно многослойным плоским эпителием, степень созревания которого увеличивается по направлению к поверхности. Непосредственно под слоем эпителиальных клеток расположена собственная пластинка слизистой оболочки. Толщина базального слоя составляет менее 15%, а сосочки собственной пластинки слизистой оболочки, представляющие собой выпячивания собственной пластинки в толщу эпителия, занимают не более 50% толщины эпителия [24].

При ЭоЭ наблюдаются следующие микроструктурные изменения слизистой оболочки пищевода: гиперплазия базального слоя, нарушение созревания клеток плоского эпителия (дискератоз) с появлением ядросодержащих эпителиоцитов в поверхностных слоях эпителия, расширение межклеточных пространств (рис. 2) [128].

Расширение межклеточных пространств при ЭоЭ обусловлено снижением экспрессии белков плотных контактов, нарушением синтеза десмосомального

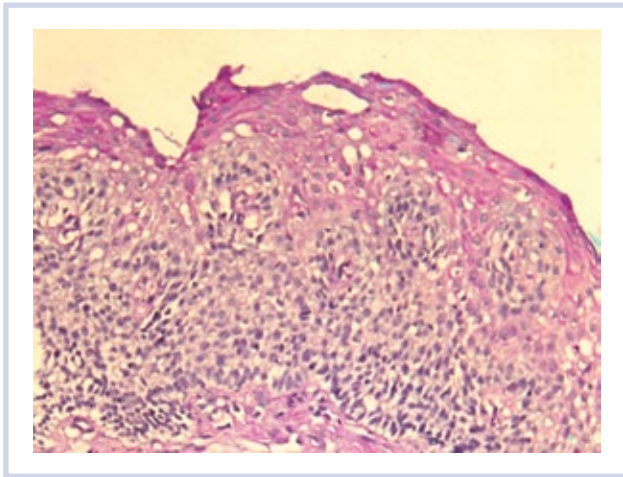


Рис. 2. Изменение тинкториальных свойств эпителия пищевода у больного ЭоЭ. Дискератоз.

Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$.

Fig. 2. Surface epithelial alteration (SEA): altered tinctorial properties of surface epithelium. Dyskeratosis.

Stained by hematoxylin-eosin. $\times 400$.

белка — десмоглеина-1 и, в отличие от ГЭРБ, генетически детерминировано [119, 127]. Например, супрессия генов эпидермального дифференцировочного комплекса приводит к снижению синтеза некоторых аминокислот и белков (филаггрин, пролин, инволюкрин, десмоглеин, кадхерин), играющих роль в обеспечении гомеостаза и целостности эпителиального барьера [129—133]. Кроме нарушения синтеза белков плотных контактов, у больных ЭоЭ наблюдается их ускоренная деградация. При ЭоЭ обнаружена гиперэкспрессия гена *CAPN14*, что приводит к повышенному синтезу протеаз, разрушающих десмоглеин-1 [120, 134]. Нарушение целостности эпителиального барьера, обусловленное генетическими изменениями, описано при многих atopических заболеваниях, что указывает на возможную общность патогенеза с ЭоЭ [133, 135].

В то же время существует точка зрения, что расширение межклеточных пространств у больных ЭоЭ может быть следствием повреждений слизистой оболочки патологическим гастроэзофагеальным рефлюктом (ГЭР), что приводит к более обширному взаимодействию антиген-презентирующих клеток с пищевыми и воздушными антигенами и развитию эозинофильного воспаления. И действительно, значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими особенностями, характерными для ЭоЭ, отвечают на антисекреторную терапию облегчением имеющихся у них симптомов и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [24].

Таким образом, нарушение структурной целостности эпителия пищевода, увеличение его проница-

емости (обусловленное генетически или вызванное патологическим ГЭР) служат основой для более глубокого проникновения антигенов и развития хронического воспаления в слизистой оболочке пищевода [132, 136, 137].

Кроме осуществления барьерной функции, слизистая оболочка пищевода играет важную роль в поддержании воспалительного процесса. Клетки эпителия пищевода при ЭоЭ служат одним из главных источников цитокинов и медиаторов воспаления, могут выполнять роль антигенпрезентирующих клеток, под влиянием ИЛ-13 продуцируют эотаксин-3 и другие хемоаттрактанты для Т-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов [123, 138—143].

Участие клеток иммунной системы в патогенезе ЭоЭ

Эозинофилы относятся к гранулоцитарным лейкоцитам, содержат сегментированное двудольчатое ядро и множество цитоплазматических гранул. В ЖКТ эозинофилы находятся в собственной пластинке слизистой оболочки в отделах, покрытых цилиндрическим эпителием. Основная функция эозинофилов заключается в защите от крупных многоклеточных паразитов (гельминты). В слизистой оболочке пищевода в норме отсутствуют даже единичные эозинофилы [24].

Патогенез миграции эозинофилов в ткани пищевода при ЭоЭ включает несколько механизмов, регуляция которых происходит на уровне генетического аппарата клеток. Привлечение эозинофилов к очагу воспаления в ткани пищевода происходит за счет высвобождения Т-лимфоцитами, эпителиоцитами и мастоцитами (базофилами) биологически активных веществ-хемоаттрактантов. Наиболее изученным хемоаттрактантом для эозинофилов является эотаксин-3 (*CCL26*).

При ЭоЭ в слизистой оболочке пищевода наблюдается чрезвычайно активная экспрессия генов *CCL26* и *POSTN*, ответственных за синтез эотаксина-3 и адгезию эозинофилов в толщу слизистой оболочки пищевода [123, 147]. У больных ЭоЭ экспрессия гена *CCL26* повышена в 53 раза (по сравнению со здоровыми добровольцами) и коррелирует с активностью воспалительного процесса, что в перспективе может быть использовано как альтернатива эндоскопическому исследованию для контроля за активностью заболевания [148, 149].

Синтез эотаксина-3 происходит главным образом в клетках эпителия слизистой оболочки пищевода, основным индуктором синтеза является ИЛ-13. Стимуляция культуры растущих клеток ИЛ-13 *in vitro* приводит к повышению экспрессии гена *CCL26* в 279 раз. Рецептором, опосредующим эффекты эотаксина-3, служит белок CCR3. У искусственно выведе-

денной линии мышей, лишенных эотаксина рецептора (делеция в гене *CCR3*), индуцировать развитие ЭоЭ не удается [150].

Однако не только гиперпродукция эотаксина-3 вызывает массивную хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Цитокины, продуцируемые Th_2 -лимфоцитами (особенно ИЛ-5), также обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге, выход в периферическое кровеносное русло, увеличивая продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода.

Другая группа цитокинов, относящихся к классу простагландинов (PGD2) и лейкотриенов, синтезируемых главным образом мастоцитами, также способны вызывать массивную хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода. Действие простагландинов реализуется через систему хемоаттрактантных рецепторов, экспрессируемых в Th_2 -лимфоцитах (CRTH2) [151, 152].

Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая в окружающие ткани токсичное содержимое цитоплазматических гранул: главный основной белок, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин [144]. Повреждающее действие содержимого эозинофильных гранул распространяется в пределах слизистой оболочки и подслизистого слоя.

Катионный белок эозинофилов увеличивает проницаемость клеточных мембран [144—146]. Главный основной белок потенцирует реактивность гладкомышечных волокон через систему M_2 -мускариновых рецепторов, стимулирует дегрануляцию базофилов и мастоцитов.

Эозинофилы играют немаловажную роль в поддержании хронического персистирующего воспаления, поскольку обладают способностью выступать в роли антигенпрезентирующих клеток, синтезируя после контакта с антигенами цитокины (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), стимулирующие пролиферацию и созревание Т-лимфоцитов. Обнаружено также, что при ЭоЭ активированные эозинофилы в большом количестве продуцируют факторы роста и фактор некроза опухолей, цитокины: ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-13, TGF- α и TGF- β , TNF- α , эотаксин-3. Данные цитокины оказывают широкий спектр эффектов, запуская каскад иммунологических воспалительных реакций, регенерацию и ремоделирование тканей пищевода [116].

Мастоциты. Еще одной субпопуляцией лейкоцитов, непосредственно принимающих участие в патогенезе ЭоЭ, являются мастоциты (тучные клетки) — гранулоциты, тканевые аналоги базофилов периферической крови. В слизистой оболочке и подслизистом

слое пищевода в норме присутствуют единичные мастоциты (тучные клетки). Мастоциты, также как и эозинофилы, относятся к группе гранулоцитарных лейкоцитов, локализующихся в периферических тканях и обеспечивающих местную иммунную резистентность. В цитоплазме мастоцитов содержится большое количество гранул, наполненных гистамином и гепарином. При ЭоЭ мастоциты инфильтрируют слизистую оболочку и подслизистый слой стенки пищевода, высвобождая в тканях содержимое своих гранул, вызывая активное воспаление, а также (благодаря синтезу профибротических цитокинов, в частности фактора роста опухоли TGF- β 1) ремоделирование соединительной ткани и гипертрофию миоцитов [116].

Дегрануляция мастоцитов является важнейшим звеном в патогенезе реакций гиперчувствительности немедленного типа. Запуск реакции дегрануляции происходит при взаимодействии антител класса IgE с антигенами-триггерами, после чего Fc-фрагмент IgE (Fc ϵ RI) приобретает способность связываться с соответствующими Fc-рецепторами на поверхности мастоцитов, вызывая высвобождение агрессивного содержимого их цитоплазматических гранул [153, 154]. Мастоциты синтезируют широкий спектр цитокинов, протеаз, биоактивных компонентов, активирующих эозинофилы и стимулирующих развитие гипертрофии гладкомышечных волокон, фиброза и ремоделирования стенки пищевода [104, 155—157].

Известно, что у больных ЭоЭ значительно повышено содержание мастоцитов и усилена их дегрануляция в пределах эпителия, собственной пластинки слизистой оболочки и гладкомышечного слоя стенки пищевода. На фоне терапии ЭоЭ мастоцитарная инфильтрация слизистой оболочки значительно снижается, изменения в подслизистом слое остаются, как правило, постоянными. Вероятно, мастоциты являются одним из ведущих факторов фиброобразования и ремоделирования стенки пищевода [116].

Дендритные клетки. Дендритные клетки (наряду с эозинофилами и эпителиоцитами слизистой оболочки пищевода) являются антигенпрезентирующими клетками, играющими одну из ключевых ролей в инициации заболевания, определяя развитие Th_2 -иммунного ответа на воздушные и пищевые антигены.

Дендритные клетки, локализующиеся в плоском эпителии (в том числе в эпидермисе и эпителии пищевода), носят название клеток Лангерганса и отличаются способностью к экспрессии поверхностных Fc-рецепторов (Fc ϵ RI). Клетки Лангерганса осуществляют процессинг, транспортировку и представление антигенов наивным Т-лимфоцитам желперам (Т-лимфоцитам CD4+), индуцируя их созревание по пути преимущественного образования Th_2 -лимфоцитов. В экспериментальных и клинических исследованиях по изучению атопического дерматита

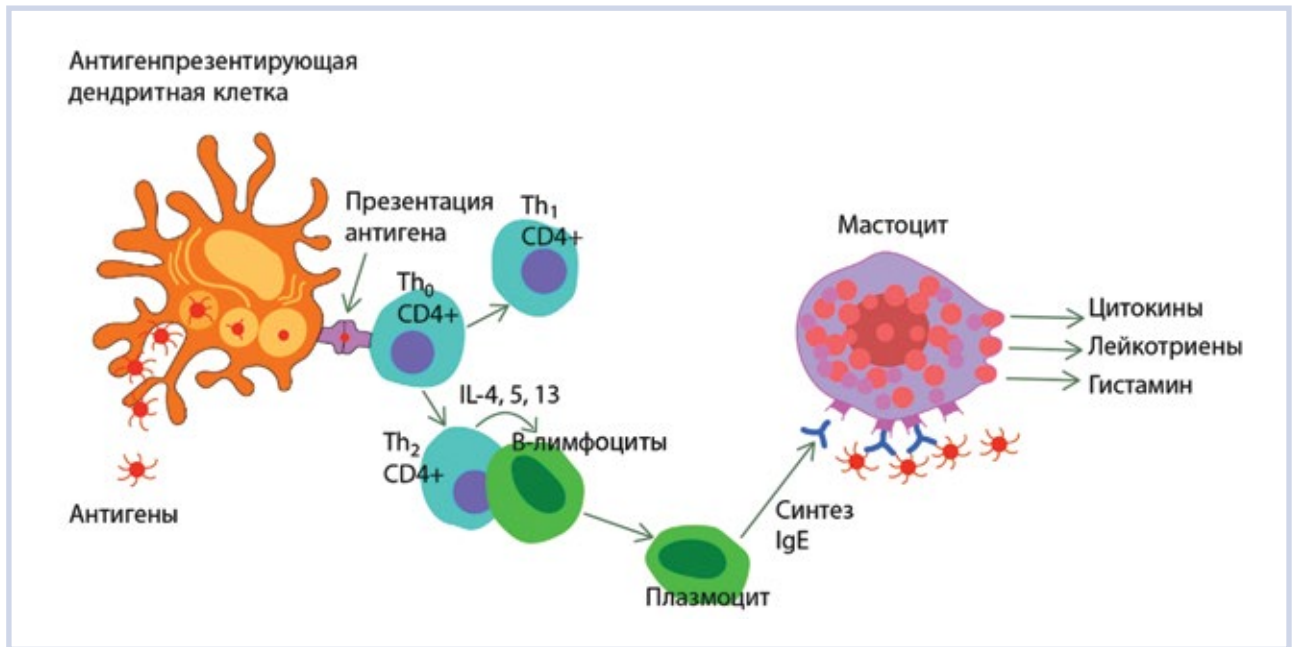


Рис. 3. Роль клеток иннатного иммунитета в индукции Th₂-иммунного ответа: факторы внешней среды (пищевые, воздушные антигены, микроорганизмы), контактируя с антигенпрезентирующими клетками в слизистой оболочке пищевода, стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ-33, тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP)). Цитокины детерминируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути образования Т-хелперов 2-го типа.

Fig. 3. The role of innate immunity cells in Th₂-immune response induction: environmental factors (food, air antigens, microorganisms) contacting with antigen-presenting cells in esophageal mucosa stimulate production of cytokines (IL-33, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)). Cytokines determine differentiation of naive T-lymphocytes through the path of T-helper cells type 2.

та и бронхиальной астмы гиперэкспрессия рецептора FcεRI на поверхности дендритных клеток коррелировала с выраженностью Th₂-иммунного ответа [158–163].

Естественные киллеры. Инвариантные естественные киллеры (iNKT), также известные как классические NKT-клетки, или NKT 1-го типа, редко встречаются в периферической крови, составляя всего 0,01–1% мононуклеарных лейкоцитов. Тем не менее NKT-клетки являются иммунорегулирующими элементами, синтезирующими цитокины, участвующими в детерминации иммунного ответа. В экспериментах на мышах уменьшение числа NKT-клеток приводило к снижению активности эозинофильной инфильтрации в пищеводе, что может свидетельствовать о важной роли данной клеточной популяции в патогенезе ЭоЭ [140, 164–167].

Т-хелперы 2-го типа. Наивные Т-хелперы (CD4+T0-лимфоциты) после контакта с антигенпрезентирующей клеткой дифференцируются (в зависимости от типа антигена, а также клеточного окружения и цитокинов) на несколько основных субпопуляций: Th₁, Th₂, Th₉, Th₁₇, Th₂₂, Tfh.

Популяция Т-хелперов 2-го типа отличается способностью продуцировать цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и т.д., стимулирующие пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, превращение их в

плазматические клетки, продуцирующие антитела (преимущественно класса IgE), а также хемотаксис эозинофилов в очаг воспаления, гиперплазию бокаловидных клеток и т.д. Th₂-лимфоциты играют существенную роль в осуществлении гуморального иммунитета, резистентности к внеклеточным формам патогенов (гельминты), регуляции местного иммунитета слизистых оболочек (рис. 3). Неконтролируемая активация Th₂-клеток приводит к развитию атопических и аллергических заболеваний.

Основная роль Th₂-лимфоцитов в патогенезе ЭоЭ сводится к продукции обширного числа цитокинов, оказывающих многообразие эффектов и запускающих каскад иммунологических реакций [116, 127].

Цитокины в патогенезе ЭоЭ. Известно, что экспрессия Th₂-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13) в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ значительно повышена [169].

ИЛ-5. В патогенезе ЭоЭ ИЛ-5 является ключевым цитокином, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге, их экспансию в слизистую оболочку пищевода, увеличивающим продолжительность жизни эозинофилов [170, 171]. ИЛ-5 продуцируется Т-хелперами 2-го типа, мастоцитами, эозинофилами.

В экспериментах на мышах ИЛ-5 вызывал развитие эозинофилии пищевода, тогда как нейтрализа-

ция данного цитокина приводила к купированию эзофагита [171]. Эти наблюдения послужили поводом к изучению эффективности человеческих моноклональных антител к ИЛ-5 в лечении ЭоЭ. К сожалению, использование антител к ИЛ-5 (меполизумаб) не оказало значимого влияния на клиническую картину заболевания, несмотря на некоторое снижение интенсивности эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [172]. В настоящее время продолжают исследования с использованием препарата бенрализумаб, представляющего собой моноклональные антитела к рецептору ИЛ-5 (anti-IL-5R α) [116].

ИЛ-13 — цитокин, участвующий в патогенезе большинства атопических заболеваний. В слизистой оболочке больных ЭоЭ наблюдается гиперэкспрессия ИЛ-13. Основными источниками ИЛ-13 являются Т-хелперы 2-го типа и эозинофилы [169, 171, 173]. В клинических и экспериментальных исследованиях ИЛ-13 вызывал индукцию синтеза эотаксина-3 и периостина, гиперплазию бокаловидных клеток, отложение коллагена в стенке пищевода, гипертрофию гладкомышечных клеток, ангионеогенез, определяя (наряду с фактором роста опухолей TGF- β 1) ремоделирование тканей пищевода [174—176].

ИЛ-13 угнетает экспрессию генов десмоглеина DSG1 и филагрина FLG, кодирующих синтез белков адгезии и белков плотных контактов, что приводит к нарушению барьерной функции эпителия [118, 133]. В то же время ИЛ-13 стимулирует экспрессию гена *CAPN14*, в результате чего происходит ускоренная деградация десмосомального белка десмоглеина 1 (DSG1), ответственного за адгезию эпителиальных клеток [177].

Результаты первых исследований с использованием антител к ИЛ-13 в экспериментах на мышцах показали значительное снижение выраженности эозинофильного воспаления в пищеводе [177, 178]. В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании на фоне применения антител к ИЛ-13 (QAX576, «Novartis», Швейцария) были обнаружены значительное снижение выраженности симптомов заболевания и улучшение гистологической картины (включая случаи заболевания, резистентные к терапии глюкокортикостероидами) [178, 179].

ИЛ-4. Еще одной стратегией лечения ЭоЭ является применение препарата дупилумаб, представляющего собой человеческие моноклональные антитела к альфа-рецептору ИЛ-4 (IL-4R α). ИЛ-4 является цитокином, регулирующим дифференцировку наивных Т-хелперов по пути образования Т-хелперов 2-го типа, стимулирующим преобразование В-лимфоцитов в плазмочиты, синтезирующие IgE. Свои эффекты ИЛ-4 реализует, связываясь с рецептором IL-4R α и активируя ген *STAT6*.

Дупилумаб, подавляющий сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13, показал высокую эффективность в лечении атопического дерматита. Возможности использования дупилумаба при ЭоЭ изучают в настоящее время (исследование зарегистрировано под номером [clinicaltrials.gov NCT02379052](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02379052), препарат проходит II фазу клинических испытаний) [116, 127].

Иммуноглобулины. В отличие от группы Th₂-ассоциированных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13) IgE не играет значимой роли в патогенезе ЭоЭ. Несмотря на то что уровень сывороточного IgE у больных ЭоЭ несколько повышен по сравнению с группой контроля, он несопоставим с таковым у больных с пищевой аллергией и анафилаксией. Аллергологическое тестирование, основанное на выявлении повышенного уровня IgE к определенным продуктам, обладает низкой специфичностью и чувствительностью в отношении идентификации продуктов-триггеров развития эозинофильного воспаления [180].

Клинические исследования с применением антител к IgE (омализумаб) в лечении больных ЭоЭ показали их невысокую эффективность в купировании симптомов и разрешении эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода [180, 181].

В то же время у больных ЭоЭ было обнаружено повышение уровня сывороточного и тканевого IgG4 (по сравнению с группой контроля). Интересно, что по достижении ремиссии заболевания значения IgG4 снижались, что позволило предположить роль данного иммуноглобулина в патогенезе ЭоЭ [182—184].

Существует точка зрения, что ЭоЭ может быть одним из проявлений IgG4-ассоциированной болезни, которая характеризуется эозинофильным воспалением различных органов и тканей (поджелудочная железа, почки), приводящим к их фиброзу и рубцеванию [35].

CRTh₂. Согласно новым данным, среди Th₂-лимфоцитов существует отдельная популяция патогенетических эффекторных клеток (reTh₂-cells), наиболее активно продуцирующих цитокины. Известно, что уровень reTh₂ в периферической крови больных ЭоЭ значительно выше, чем в группе здоровых добровольцев [185, 186]. Патогенетические эффекторные клетки являются CD4+, CD161+ Т-хелперами, экспрессирующими простагландин D синтетазу (HPSD+) и поверхностный рецептор CRTh₂.

CRTh₂ (chemoattractant receptor — homologous molecule) — молекула, гомологичная хемоаттрактантному рецептору, обнаружена на поверхности эффекторных Th₂-лимфоцитов, базофилов и эозинофилов. CRTh₂ опосредует эффекты простагландина D₂, который синтезируется в организме в ответ на локальное повреждение тканей, гормональные стимулы или как медиатор в межклеточных взаимодействиях. В экспериментальных работах инсталляция простаглан-

Таблица 5. Биологические препараты для лечения ЭоЭ
Table 5. Emerging therapies in EoE

Название препарата	Тип	Механизм действия
RPC4046	Моноклональные человеческие антитела к ИЛ-13	ИЛ-13 регулирует экспрессию множества генов, влияющих на развитие ЭоЭ: гены-эотаксина-3, десмоглеина-1, периостина, филагтрина, CAPN14
OC000459	Антагонист CR Th ₂ (молекулы, гомологичной хемоаттрактантному рецептору, экспрессируемой в Т-хелперах 2-го типа)	Подавляет хемотаксис эозинофилов
Реслизумаб/меполизумаб	Моноклональные человеческие антитела к ИЛ-5	Подавляют рост и активность эозинофилов
Дупилумаб	Моноклональные человеческие антитела к альфа-цепи рецептора ИЛ-4 (IL-4Rα)	IL-4Rα — высокоаффинный рецептор к ИЛ-4, который индуцирует дифференцировку Т-хелперов 2-го типа Препарат подавляет сигнальные пути ИЛ-4 и ИЛ-13
Бенрализумаб	Моноклональные человеческие антитела к альфа-цепи рецептора ИЛ-5 (IL-5Rα)	IL-5Rα — высокоаффинный рецептор к ИЛ-5, обеспечивает колоннестимулирующие эффекты ИЛ-5

дина D2 в дыхательные пути вызвала астматическую реакцию, включая бронхokonстрикцию и аккумуляцию эозинофилов в слизистой оболочке бронхов.

В настоящее время представляется очевидным, что влияние простагландина D2 на активацию Th₂-лимфоцитов и эозинофилов осуществляется посредством рецептора CRTh₂. Результаты одного из новейших клинических исследований, посвященных терапии тяжелых форм ЭоЭ с использованием селективных антагонистов CRTh₂, показали статистически значимое снижение эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, однако полной ремиссии достичь не удалось [152, 153].

ИЛ-15. В экспериментах на мышах показано, что ИЛ-15 активирует синтез Th₂-лимфоцитами цитокинов ИЛ-5 и ИЛ-13 [187].

Таким образом, за последние годы удалось более детально расшифровать молекулярно-генетические механизмы развития ЭоЭ, что открывает перспективы применения новых классов лекарственных препаратов в лечении заболевания. В настоящее время эффективность данных терапевтических стратегий оценивают в клинических исследованиях (табл. 5).

Развитие фиброза в патогенезе ЭоЭ. Современная парадигма прогрессирования ЭоЭ гласит о том, что с течением времени воспалительные изменения в стенке пищевода неизбежно сменяются фибротическими, приводя к развитию стриктур и стеноза [109]. Фибротические изменения включают метаплазию слизистых желез, гипертрофию гладкомышечных клеток, ангионеогенез, субэпителиальное отложение коллагена [128, 188, 189].

Развитие субэпителиального фиброза при ЭоЭ инициируется дегрануляцией эозинофилов [155]. Высвобождение агрессивного содержимого эозинофильных гранул в толщу тканей пищевода в несколько раз увеличивает экспрессию фактора роста опухоли, фактора роста фибробластов (FGF9), цитокина CCL18 (Chemokine [C-C motif] ligand 18), активирующих синтез коллагена миофибробластами [188, 190, 191].

Одним из ключевых цитокинов в развитии фиброза и ремоделирования тканей является фактор роста опухоли TGF-β, продуцируемый мастоцитами, эозинофилами и эпителиоцитами. TGF-β стимулирует дифференцировку фибробластов и активирует экспрессию генов, ответственных за синтез актина, коллагена и периостина [148, 155]. TGF-β вызывает не только развитие фиброза, но и приводит к гипертрофии гладкомышечных клеток пищевода, способствуя возникновению нарушений его моторной функции [155]. Известно, что экспрессия TGF-β1 у больных ЭоЭ повышена в несколько раз по сравнению со здоровыми добровольцами и больными ГЭРБ [156, 157, 188].

В развитии фиброза и ремоделирования стенки пищевода активное участие принимают также цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 [192, 193]. Так, ИЛ-13, стимулируя экспрессию гена *POSTN*, значительно повышает синтез фибробластами и эпителиальными клетками белка внеклеточного матрикса — периостина [194, 195].

Ассоциация эозинофильного эзофагита с другими заболеваниями

Замечено, что среди больных ЭоЭ значительно чаще, чем в общей популяции, встречаются генетически обусловленные заболевания и синдромы (табл. 6).

Например, в 8 раз чаще, чем в общей популяции, у больных ЭоЭ диагностируют врожденные заболевания соединительной ткани (синдромы Элерса—Данло, Морфана и Лойса—Дитца) [100, 196]. Считается, что при данных заболеваниях, также как при ЭоЭ, имеют место мутации, активизирующие синтез фактора роста опухоли TGF-β или восприятие его сигналов (за счет мутации в генах-рецепторах к фактору роста опухоли *TGFBR1* и *TGFBR2*), что приводит к ремоделированию соединительной ткани и повышению сократительной активности гладкой мускулатуры [154, 155, 197].

Таблица 6. Генетические заболевания, ассоциированные с ЭоЭ [116]

Table 6. Mendelian diseases associated with EoE [116]

Менделевские заболевания (моногенные), ассоциированные с ЭоЭ	Генетическая мутация	Патогенетический механизм
Гипер-IgE-синдром	Мутация в гене <i>STAT 3</i> (signal transducer and activator of transcription 3)	Дефект синтеза белка — преобразователя сигнала и активатора транскрипции белков, вследствие чего возникает нарушение передачи сигналов от ИЛ-6 и ИЛ-5
Синдром Элерса—Данло, гипермобильный тип (III)	Неизвестно	Активизация эффектов трансформирующего фактора роста (TGF-β)
Синдром Лойса—Дитца	Мутации в генах, кодирующих синтез рецепторов к TGF-β (<i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i>)	Нарушение процессов передачи сигналов TGF-β
Синдром Нетертона	Мутации в гене <i>SPINK5</i> (skin protease inhibitor, kazal type 5), кодирующем белок-ингибитор кожных протеаз	Чрезмерная протеолитическая активность калликреинов 5 и 7
PTEN-ассоциированные синдромы гамартмных опухолей	Мутации в гене супрессоре-опухолей <i>PTEN</i> (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10), кодирующем тирозиновую фосфатазу	Продукт гена <i>PTEN</i> является ингибитором фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат 3 — канала сигнального пути, выполняет функцию антионкобелка

Описаны сочетания ЭоЭ с гипер-IgE-синдромом, PTEN-ассоциированными синдромами гамартмных опухолей (риск развития ЭоЭ увеличен более чем в 200 раз, патогенез неизвестен), синдромом Нетертона [135, 198], зернисто-клеточными опухолями пищевода (неизвестно, является ли развитие опухоли у больных ЭоЭ осложнением заболевания или сопутствует ему) [199].

ЭоЭ нередко сочетается с аутоиммунными заболеваниями: тиреоидитом Хашимото, ревматоидным артритом, целиакией, воспалительными заболеваниями кишечника, рассеянным склерозом и болезнью Шегрена [101].

Патологическая физиология эозинофильного эзофагита

Таким образом, с учетом накопленных к настоящему времени данных, этиопатогенез ЭоЭ представляется следующим образом: у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью при воздействии на слизистую оболочку пищевода воздушных и пищевых антигенов происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам.

Антигенпрезентирующие клетки (дендритные клетки и мастоциты) в условиях генетически-обусловленной гиперэкспрессии TSLP синтезируют цитокины, детерминирующие дифференцировку наивных Т-лимфоцитов-хелперов (Th₀) по пути преимущественного образования Т-хелперов 2-го типа [24, 116].

Т-хелперы 2-го типа (совместно с мастоцитами) начинают продуцировать чрезвычайно активную группу провоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), которые, воздействуя на эпителиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки пищевода, вызывают в них гиперэкспрессию генов *CCL26*, *CAPN14*, *POSTN*.

Экспрессия генов *CCL26* и *POSTN* приводит к массивному синтезу вышеперечисленными клетками биологически активных веществ — хемоаттрактантов: эотаксина-3 и периостина. Известно, что эотаксин активизирует пролиферацию эозинофилов в костном мозге, обеспечивает их массивную хемоаттракцию в слизистую оболочку пищевода. Кроме того, Th₂-ассоциированные интерлейкины (особенно ИЛ-5) сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, обуславливая их чрезмерную пролиферацию и продолжительность жизни, выход в периферическое кровеносное русло (рис. 4) [24, 116, 128].

Высокая концентрация цитокинов и хемоаттрактантов для эозинофилов в слизистой оболочке пищевода приводит к эозинофильной инфильтрации стенки пищевода на всем его протяжении (от проксимального до дистального отделов). В толще тканей пищевода эозинофилы дегранулируют, высвобождая агрессивное содержимое своих цитоплазматических гранул (главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин). Протеолитические ферменты эозинофилов оказывают выраженное деструктивное действие на эпителий и собственную пластинку слизистой оболочки пищевода, подслизистый слой, что в свою очередь запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, TGF-β, TNF-α [24, 116, 128].

Кроме активации эозинофильного воспаления, цитокины Т-хелперов 2-го типа стимулируют В-лимфоциты, которые, преобразуясь в плазмоциты, начинают активно синтезировать антитела (преимущественно IgE) против антигена-триггера. В случае повторного контакта слизистой оболочки пищево-

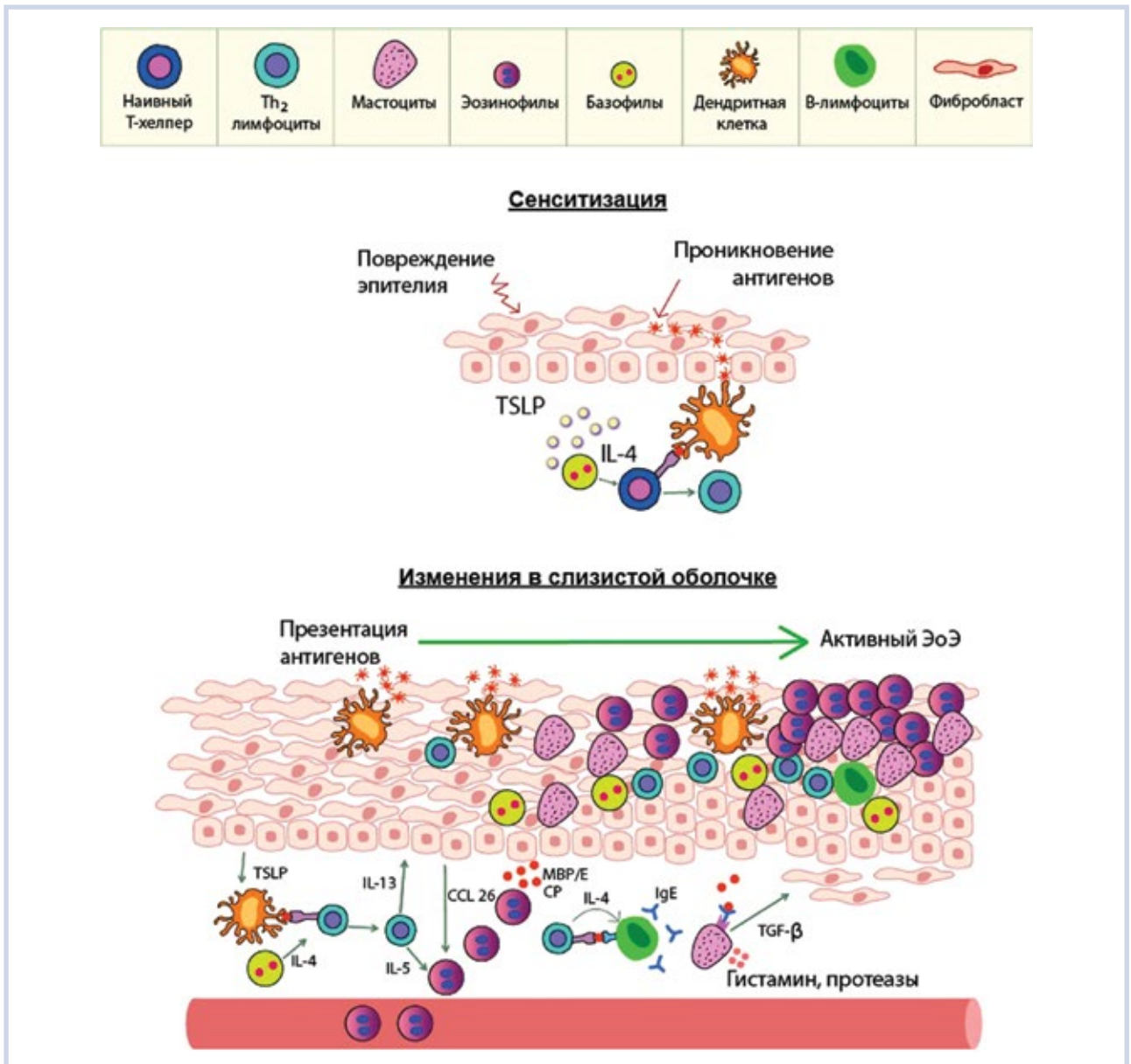


Рис. 4. Патогенез эозинофильного эзофагита: факторы внешней среды (пищевые, воздушные антигены, микроорганизмы), контактируя с антигенпрезентирующими клетками в слизистой оболочке пищевода, стимулируют продукцию цитокинов (ИЛ-4, TSLP). Данные цитокины детерминируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов по пути образования Т-хелперов 2-го типа. Секретия Т-хелперами 2-го типа цитокинов (ИЛ-13, ИЛ-5 и др.) запускает каскад иммунологических реакций с участием эозинофилов, мастоцитов, В-лимфоцитов и т.д. [116].

Fig. 4. Pathophysiology of EoE. Environmental factors, including foods and the microbiome, interact with the esophageal epithelium to elicit production of the pro-atopy cytokines IL-33 and TSLP. Activated T regulatory and Th2 cells secrete bioactive cytokines including TGF-β, IL-4, IL-13, and IL-5, which elicit barrier disruption, tissue remodeling, and eosinophilic inflammation [116].

да с пищевым антигеном, антитела связываются с ним и приобретают способность взаимодействовать с Fc-рецепторами на поверхности мастоцитов (тучные клетки). Активация Fc-рецепторов приводит к дегрануляции мастоцитов и высвобождению различных медиаторов воспаления, в частности гистамина, ИЛ-8, лейкотриенов и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), вызывающих хемотаксис эозинофилов, моноцитов, Т-лимфоцитов в очаг воспаления (см. рис. 3, 4).

Массивное повреждение слизистой оболочки и подслизистого слоя пищевода иммунокомпетентными клетками постепенно приводит к вовлечению в процесс фибробластов, миоцитов и эндотелиоцитов, развитию гиперплазии базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активации фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге обуславливает потерю эластичности соединительной и мышечной ткани, ремоделирование стенки пищевода, развитие стриктур.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bredenoord AJ. Clinical esophagology: alive and kicking. *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Feb;27(2):157-159. <https://doi.org/10.1111/nmo.12483>
- Landers RM et al. Eosinophilic esophagitis in patients with vigorous achalasia. *Gastroenterology.* 1978;74:1298-1301.
- Attwood SE, Smyrk TC and Demeester TRJJ. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci.* 1993;38:109-116.
- Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings. *Schweiz Med Wochenschr.* 1994;124:1419-1429.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133:1342-1363.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-118. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182a80be1>
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679-692. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.71>
- 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 VT, Baranskaya EK, Kaibysheva VO, Trukhmanov AS, Sheptulin AA. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ezoinofil'nogo ezofagita.* М. 2013. (In Russ.).]
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017;5(3):335-358. <https://doi.org/10.1177/2050640616689525>
- 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>
- van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJ, Bredenoord AJ. Rapidly increasing incidence of eosinophilic esophagitis in a large cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:45-47. <https://doi.org/10.1111/nmo.12009>
- 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)
- Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 2004;351:940-941.
- 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>
- 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;7:1055-1061. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.06.023>
- 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;36:950-958. <https://doi.org/10.1111/apt.12053>
- 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;41:662-670. <https://doi.org/10.1111/apt.13129>
- 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;70:1633-1639. <https://doi.org/10.1111/all.12733>
- Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:418-419. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.11.006>
- Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: A 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1349-1350. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.013>
- Arias A, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:208-212. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32835a4c95>
- Homan M, Blagus R, Jeverica AK, Orel R. Pediatric Eosinophilic Esophagitis in Slovenia: Data From a Retrospective 2005—2012 Epidemiological Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61:313-318. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000797>
- Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. М.: ООО «АИСПИ РАН»-М; 2013. [Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. *Eozinofil'nyi ezofagit.* М.: ООО «АИСПИ РАН»-М; 2013 (In Russ.).]
- Whitney-Miller CL, Katzka D, Furth EE. Eosinophilic esophagitis: a retrospective review of esophageal biopsy specimens from 1992 to 2004 at an adult academic medical center. *Am J Clin Pathol.* 2009;131:788-792. <https://doi.org/10.1309/AJCPOMPXJFP7EB4P>
- Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, Fenger C, Bindslev-Jensen C, Ljungberg S, Larsen K, Walsted AM, Husby S. Eosinophilic Oesophagitis in Infants and Children in the Region of Southern Denmark: A Prospective Study of Prevalence and Clinical Presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:280-282. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181d1b107>
- Spergel JM, Book WM, Mays E, Song L, Shah SS, Talley NJ, Bonis PA. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:300-306. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181eb5a9f>
- Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:589-596. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.008>
- Maradey-Romero C, Prakash R, Lewis S, Perzynski A, Fass R. The 2011-2014 prevalence of eosinophilic oesophagitis in the elderly amongst 10 million patients in the United States. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41:1016-1022. <https://doi.org/10.1111/apt.13171>

30. Kim S, Sheikh J. Prevalence of eosinophilic esophagitis in a population-based cohort from Southern California. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.06.008>
31. Mansoor E, Cooper GS. The 2010–2015 prevalence of eosinophilic esophagitis in the USA: a population-based study. *Dig Dis Sci.* 2016;61:2928–2934. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4204-4>
32. Cherian S, Smith NM, Forbes DA. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. *Arch Dis Child.* 2006;91:1000–1004.
33. Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:712–719.
34. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Hernandez-Alonso M. Rising Incidence and Prevalence of Adult Eosinophilic Esophagitis in Caceres, Spain (2007–2016). *Gastroenterology.* 2017;152:856. <https://doi.org/10.1177/2050640617705913>
35. Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, Tatsuwaki H, Okuyama M, Hayakawa T, Yamamori K, Wada R, Ohtani K, Uno H, Tanigawa T, Watanabe Y, Tominaga K, Watanabe T, Takaishi O, Saeki Y, Nebiki H, Oshitani N, Sato H, Arakawa T. A multicenter study on the prevalence of Eosinophilic Esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med.* 2012;51:3235–3239.
36. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 2011;46:1142–1144. <https://doi.org/10.1007/s00535-011-0435-5>
37. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol.* 2013;48:333–339. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0640-x>
38. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol.* 2015;21:8433–8440. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i27.8433>
39. Shi YN, Sun SJ, Xiong LS, Cao QH, Cui Y, Chen MH. Prevalence, clinical manifestations and endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a pathological review in China. *J Dig Dis.* 2012;13:304–309. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00593.x>
40. Joo MK, Park JJ, Kim SH, Kim KH, Jung W, Yun JW, Lee BJ, Kim JH, Yeon JE, Kim JS, Byun KS, Lee SW, Bak YT. Prevalence and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal or upper gastrointestinal symptoms. *J Dig Dis.* 2012;13:296–303. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2012.00589.x>
41. Altun R, Akbas E, Yildirim AE, Ocal S, Korkmaz M, Selcuk H. Frequency of eosinophilic esophagitis in patients with esophageal symptoms: a single-center Turkish experience. *Dis Esophagus.* 2013;26:776–781. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2012.01395.x>
42. Assiri AM, Saeed A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Med J.* 2014;35:292–297.
43. Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, Derakhshan F, Tavassoli S, Besharat S, Zali M. Eosinophilic Esophagitis in Patients with Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55:28–31. <https://doi.org/10.1007/s10620-008-0706-z>
44. Hasosah MY, Sukkar GA, Alsahafi AF, Thabit AO, Fakeeh ME, Al-Zahrani DM, Satti MB. Eosinophilic esophagitis in Saudi children: symptoms, histology and endoscopy results. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17:119–123. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.77242>
45. Niranjana R, Thakur AK, Mishra A. Food allergy and eosinophilic esophagitis in India: Lack of diagnosis. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35:72–73. <https://doi.org/10.1007/s12664-016-0629-0>
46. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Schwimmer J, Bastian JF. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:252–256.
47. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, Wong RK, Osgard EM. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in an Adult Population Undergoing Upper Endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:420–426.
48. Sealock RJ, Kramer JR, Verstovsek G, Richardson P, Rugge M, Parente P, Vela M, El-Serag HB. The prevalence of oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis: a prospective study in unselected patients presenting to endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:825–832. <https://doi.org/10.1111/apt.12268>
49. Sa CC, Kishi HS, Silva-Werneck AL, Moraes-Filho JP, Eisig JN, Barbuti RC, Hashimoto CL, Navarro-Rodriguez T. Eosinophilic esophagitis in patients with typical gastroesophageal reflux disease symptoms refractory to proton pump inhibitor. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66:557–561.
50. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Hores J, Madanick RD, Levinson S, Williams CG, Fritchie KJ, Woosley JT, Shaheen NJ. Prospective determination of the prevalence of PPI-responsive esophageal eosinophilia in patients with dysphagia undergoing upper endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:9. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.363>
51. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998;26:380–385.
52. Rodrigo S, Abboud G, Oh D, Demeester SR, Hagen J, Lipham J, Demeester TR, Chandrasoma P. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:435–442.
53. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T, Willis MR, Hargadon D, Noelck N, Mohler J, Wendel CS, Fass R. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>
54. Garcia-Compean D, Gonzalez Gonzalez JA, Marrufo Garcia CA, Flores Gutierrez JP, Barboza Quintana O, Galindo Rodriguez G, Mar Ruiz MA, de Leon Valdez D, Jaquez Quintana JO, Maldonado Garza HJ. Prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease symptoms: a prospective study. *Dig Liver Dis.* 2011;43:204–208. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2010.08.002>
55. Achem SR, Almansa C, Krishna M, Heckman MG, Wolfsen HC, Talley NJ, DeVault KR. Oesophageal eosinophilic infiltration in patients with noncardiac chest pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1194–1201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04652.x>
56. Thakkar K, Chen L, Tatevian N, Shulman RJ, McDuffie A, Tsou M, Gilger MA, El-Serag HB. Diagnostic yield of oesophago-gastroduodenoscopy in children with abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:662–669.
57. Hill DA, Dudley JW, Spergel JM. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.020>
58. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:795–801.

59. Kerlin P, Jones D, Remedios M, Campbell C. Prevalence of eosinophilic esophagitis in adults with food bolus obstruction of the esophagus. *J Clin Gastroenterol.* 2007;41:356-361.
60. Byrne KR, Panagiotakis PH, Hilden K, Thomas KL, Peterson KA, Fang JC. Retrospective Analysis of Esophageal Food Impaction: Differences in Etiology by Age and Gender. *Dig Dis Sci.* 2007.
61. Kirchner GI, Zuber-Jerger I, Endlicher E, Gelbmann C, Ott C, Ruemmele P, Scholmerich J, Klebl F. Causes of bolus impaction in the esophagus. *Surg Endosc.* 2011;25:3170-3174. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1681-6>
62. Sperry SL, Crockett SD, Miller CB, Shaheen NJ, Dellon ES. Esophageal foreign-body impactions: epidemiology, time trends, and the impact of the increasing prevalence of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:985-991. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.06.029>
63. Hurtado CW, Furuta GT, Kramer RE. Etiology of esophageal food impactions in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:43-46. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181e67072>
64. Diniz LO, Towbin AJ. Causes of Esophageal Food Bolus Impaction in the Pediatric Population. *Dig Dis Sci.* 2011. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1911-8>
65. Mahesh VN, Holloway RH, Nguyen NQ. Changing epidemiology of food bolus impaction: is eosinophilic esophagitis to blame? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:963-966. <https://doi.org/10.1111/jgh.12135>
66. Heerasing N, Lee SY, Alexander S, Dowling D. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adults presenting with oesophageal food bolus obstruction. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6:244-247. <https://doi.org/10.4292%2Fwjgpt.v6.i4.244>
67. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, Bloom S, Lin E, Goldberg R, Boyapati R, Finch A, Royce SG, Gibson PR. Seasonal Recurrence of Food Bolus Obstruction in Eosinophilic Esophagitis. *Intern Med J.* 2015;45:939-943. <https://doi.org/10.1111/imj.12790>
68. Hiremath GS, Hameed F, Pacheco A, Olive A, Davis CM, Shulman RJ. Esophageal Food impaction and eosinophilic esophagitis: a retrospective study, systematic review, and metaanalysis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3181-3193. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3723-8>
69. Gretarsdottir HM, Jonasson JG, Bjornsson ES. Etiology and management of esophageal food impaction: a population based study. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50:513-518. <https://doi.org/10.3109/00365521.2014.983159>
70. Truskaite K, Dlugosz A. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis and Lymphocytic Esophagitis in Adults with Esophageal Food Bolus Impaction. *Gastroenterol Res Pract.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/9303858>
71. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* 2010;160:1-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x>
72. Radano MC, Yuan Q, Katz A, Fleming JT, Kubala S, Shreffler W, Keet CA. Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:475-477. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.02.018>
73. Jensen ET, Kuhl J, Martin LJ, Rothenberg ME, Dellon ES. Prenatal, antenatal, and early life factors are associated with risk of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2016;150:135-136. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(16\)30555-8](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(16)30555-8)
74. Slae M, Persad R, Leung AJ, Gabr R, Brocks D, Huynh HQ. Role of Environmental Factors in the Development of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:3364-3372. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3740-7>
75. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early Life Exposures as Risk Factors For Pediatric Eosinophilic Esophagitis: A Pilot and Feasibility Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:67-71. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318290d15a>
76. Jensen ET, Bertelsen RJ. Assessing Early Life Factors for Eosinophilic Esophagitis: Lessons From Other Allergic Diseases. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2016;14:39-50. <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0083-1>
77. Muir AB, Benitez AJ, Dods K, Spergel JM, Fillon SA. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy.* 2016;71:1256-1263. <https://doi.org/10.1111/all.12943>
78. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology.* 2011;141:1586-1592. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.081>
79. Elitsur Y, Alrazzak BA, Preston D, Demetieva Y. Does *Helicobacter pylori* Protect against Eosinophilic Esophagitis in Children? *Helicobacter.* 2014;19:367-371. <https://doi.org/10.1111/hel.12129>
80. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Clin Biochem Nutr.* 2013;53:60-62. <https://doi.org/10.3164/jcfn>
81. von Arnim U, Wex T, Link A, Messerschmidt M, Venerito M, Miehle S, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection is associated with a reduced risk of developing eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:825-830. <https://doi.org/10.1111/apt.13560>
82. Sonnenberg A, Dellon ES, Turner KO, Genta RM. The influence of *Helicobacter pylori* on the ethnic distribution of esophageal eosinophilia. *Helicobacter.* 2016. <https://doi.org/10.1111/hel.1237>
83. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med.* 2007;167:821-827.
84. 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;49:246-250.
85. Monsanto P, Almeida N, Cipriano MA, Gouveia H, Sofia C. Concomitant herpetic and eosinophilic esophagitis — a causality dilemma. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75:361-363.
86. Zimmermann D, Criblez DH, Dellon ES, Bussmann C, Pfeifer D, Froh M, Straumann A. Acute Herpes Simplex Viral Esophagitis Occurring in 5 Immunocompetent Individuals With Eosinophilic Esophagitis. *ACG Case Rep J.* 2016;3:165-168. <https://doi.org/10.14309%2Fcrj.2016.38>
87. Srivastava MD. M. Pneumoniae Is a Potential Trigger for Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:177. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1296>
88. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:73-74. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2010.10.010>
89. Sanchez-Garcia S, Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Martinez-Gomez MJ, Ibanez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1155-1157. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.042>
90. Miehle S, Alpan O, Schroder S, Straumann A. Induction of eosinophilic esophagitis by sublingual pollen immunotherapy. *Case Rep Gastroenterol.* 2013;7:363-368. <https://doi.org/10.1159/000355161>
91. Burk CP, Dellon ES, Steele PH, Virkud YV, Kulis M, Burks AW, Vickery BP. Eosinophilic esophagitis during peanut oral immunotherapy with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:489-501. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.010>

92. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:624-629. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.08.004>
93. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 2001;107:83-90.
94. Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1897-1902.
95. Verzeznassi 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;56:1029-1030.
96. Thompson JS, Leibold B, Reilly NR, Talley NJ, Bhagat G, Green PH. Increased incidence of eosinophilic esophagitis in children and adults with celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:6-11. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e318221aefd>
97. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Systematic review: the association between eosinophilic oesophagitis and coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:422-434. <https://doi.org/10.1111/apt.12859>
98. Lucendo AJ, Arias A, Perez-Martinez I, Lopez-Vazquez A, Ontanon-Rodriguez J, Gonzalez-Castillo S, De Rezende LC, Rodrigo L. Adult patients with eosinophilic esophagitis do not show an increased frequency of the HLA-DQ2/DQ8 genotypes predisposing to celiac disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1107-1111. <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1383-2>
99. Jensen ET, Eluri S, Leibold B, Genta RM, Dellon ES. Increased risk of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients with active celiac disease on biopsy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1426-1431. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.02.018>
100. Abonia JP, Wen T, Stucke EM, Grotjan T, Griffith MS, Kemme KA, Collins MH, Putnam PE, Franciosi JP, von Tiehl KF, Tinkle BT, Marsolo KA, Martin LJ, Ware SM, Rothenberg ME. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:378-386. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.030>
101. Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD, Dellon ES. High prevalence of co-existing autoimmune conditions among patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2013;144:491.
102. Peterson K, Firszt R, Fang J, Wong J, Smith KR, Brady KA. Risk of Autoimmunity in EoE and Families: A Population-Based Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:926-932. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.185>
103. Taft TH, Kern E, Keefer L, Burstein D, Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:769-774. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182166a5a>
104. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* 2003;125:1660-1669.
105. Straumann A, Conus S, Degen L, Frei C, Bussmann C, Beglinger C, Schoepfer A, Simon HU. 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>
106. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang YX, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37:114-121. <https://doi.org/10.1111/apt.12119>
107. Bohm M, Jacobs JW, Jr., Gupta A, Gupta S, Wo JM. Most children with eosinophilic esophagitis have a favorable outcome as young adults. *Dis Esophagus.* 2017;30:1-6. <https://doi.org/10.1111/dote.12454>
108. Podboy A, Pierce K, Mara K, Geno DM, Alexander J. A 10-year follow-up study of the effects of treatment on the progression of eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:S186.
109. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, Rybnicek DA, Woosley JT, Shaheen NJ. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc.* 2014;79:577-585. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.027>
110. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* 2013;145:1230-1236. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
111. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol.* 2016;50:134-140. <https://doi.org/10.1097/MCG.000000000000297>
112. Butz BK, Wen T, Gleich GJ, Furuta GT, Spergel J, King E, Kramer RE, Collins MH, Stucke E, Mangeot C, Jackson WD, O'Gorman M, Abonia JP, Pentiu S, Putnam PE, Rothenberg ME. 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>
113. Miehke S, Hruz P, Vieth M, Bussmann C, von Arnim U, Bajbouj M, Schlag C, Madisch A, Fibbe C, Wittenburg H, Allescher HD, Reinshagen M, Schubert S, Tack J, Muller M, Krummener P, Arts J, Mueller R, Dilger K, Greinwald R, Straumann A. 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>
114. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, Conus S, Simon HU, Straumann A, Hirano I. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1062-1070. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.657>
115. Koutlas NT, Dellon ES. Progression from an inflammatory to a fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis. *Case Rep Gastroenterol.* 2017. <https://doi.org/10.1159/000477391>
116. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):333-345. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065>
117. Akei HS, Mishra A, Blanchard C, Rothenberg ME. Epicutaneous antigen exposure primes for experimental eosinophilic esophagitis in mice. *Gastroenterology.* 2005;129(3):985-994.
118. Akei HS, Brandt EB, Mishra A, et al. Epicutaneous aeroallergen exposure induces systemic TH2 immunity that predisposes to allergic nasal responses. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):62-69.
119. Rochman M, Travers J, Miracle CE, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;S0091-S6749(17):30036-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.042>
120. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2017;S0091-6749(16):31215-31215. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.027>
121. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet.* 2014;46:895-900. <https://doi.org/10.1038/ng.303>
122. Lim EJ, Lu TX, Blanchard C, Rothenberg ME. Epigenetic regulation of the IL-13-induced human eotaxin-3 gene by CREB-binding protein-mediated histone 3 acetylation. *J Biol Chem.* 2011;286:13193-13204. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.210724>

123. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 2006;116:536-547.
124. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1292-1300.
125. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol.* 2011;41:1862-1871. <https://doi.org/10.1002/eji.201041195>
126. Hui CC, Rusta-Sallehy S, Asher I, Heroux D, Denburg JA. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil-basophil lineage commitment: Relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis.* 2014;2:44-55. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fiid3.20>
127. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, Kemme KA, Abonia JP, et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology.* 2013;145(6):1289-1299. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.046>
128. Davis BP, Rothenberg ME. Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annual review of pathology.* 2016;11:365-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012615-044241>
129. Rochman M, Travers J, Miracle CE, et al. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.042>
130. South AP, Cabral A, Ives JH, James CH, Mirza G, et al. Human epidermal differentiation complex in a single 2.5 Mbp long continuum of overlapping DNA cloned in bacteria integrating physical and transcript maps. *J Invest Dermatol.* 1999;112(6):910-918.
131. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, Campbell LE, Saunders SP, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet.* 2009;41(5):602-608. <https://doi.org/10.1038/ng.358>
132. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3 Suppl. 2):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.08.002>
133. Abdounour-Nakhoul SM, Al-Tawil Y, Gyftopoulos AA, Brown KL, Hansen M, et al. Alterations in junctional proteins, inflammatory mediators and extracellular matrix molecules in eosinophilic esophagitis. *Clin Immunol.* 2013;148(2):265-278. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.05.004>
134. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol.* 2010;184(7):4033-4041. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903069>
135. Davis BP, Kottyan LC, Stucke EM, Sherrill JD, Rothenberg ME. Functional analysis of calpain-14 in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):AB247. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1184>
136. Samuelov L, Sarig O, Harmon RM, et al. Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. *Nat Genet.* 2013;45:1244-1248. <https://doi.org/10.1038/ng.2739>
137. Simpson CL, Patel DM, Green KJ. Deconstructing the skin: cytoarchitectural determinants of epidermal morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2011;12(9):565-580. <https://doi.org/10.1038/nrm3175>
138. Kottke MD, Delva E, Kowalczyk AP. The desmosome: cell science lessons from human diseases. *J Cell Sci.* 2006;119(Pt 5):797-806.
139. Fillon S, Robinson ZD, Colgan SP, Furuta GT. Epithelial function in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(1):171-178. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2008.09.003>
140. Jyonouchi S, Smith CL, Saretta F, Abraham V, Ruymann KR, et al. Invariant natural killer T-cells in children with eosinophilic esophagitis. *Clin Exp Allergy.* 2013;44(1):58-68. <https://doi.org/10.1111/cea.12201>
141. Lim DM, Narasimhan S, Michaylira CZ, Wang ML. TLR3-mediated NF- κ B signaling in human esophageal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(6):1172-1180. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00065.2009>
142. Mulder DJ, Lobo D, Mak N, Justdnich CJ. Expression of toll-like receptors 2 and 3 on esophageal epithelial cell lines and on eosinophils during esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2012;57(3):630-642. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1907-4>
143. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1996;106(3):446-453.
144. Mulder DJ, Pooni A, Mak N, Hurlbut DJ, Basta S, Justmich CJ. Antigen presentation and MHC class II expression by human esophageal epithelial cells: role in eosinophilic esophagitis. *Am J Pathol.* 2011;178(2):744-753. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.10.027>
145. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:147-174.
146. Yang D, Chen Q, Su SB, et al. Eosinophil-derived neurotoxin acts as an alarmin to activate the TLR2-MyD88 signal pathway in dendritic cells and enhances Th2 immune responses. *J Exp Med.* 2008;205:79-90. <https://doi.org/10.1084/jem.20062027>
147. Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein-a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res.* 2011;12:10. <https://doi.org/10.1186%2F1465-9921-12-10>
148. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1:289-296. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.15>
149. Subbarao G, Rosenman MB, Ohnuki L, et al. Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;53:651-658. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318228cee6>
150. Masterson JC, McNamee EN, Fillon SA, et al. Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis. *Gut.* 2015;64:1236-1247. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306998>
151. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(6):1292-1300.
152. Zhang S, Wu X, Yu S. Prostaglandin D2 receptor D-type prostanoid receptor 2 mediates eosinophil trafficking into the esophagus. *Dis Esophagus.* 2014;27(6):601-606. <https://doi.org/10.1111/dote.12118>
153. Straumann A, Hoesli S, Bussmann CH, Stuck M, Perkins M, et al. Anti-eosinophil activity and clinical efficacy of the CRTH2 antagonist OC000459 in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* 2013;68(3):375-385. <https://doi.org/10.1111/all.12096>
154. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB, Rainey HF, Collins MH, et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):140-149. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jaci.2010.04.009>
155. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(6):1198-1204. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.08.050>

156. Chehade M, Sampson HA, Morotti RA, Magid MS. Esophageal subepithelial fibrosis in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(3):319-328.
157. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(1):206-212.
158. Niranjana R, Mavi P, Rayapudi M, Dynda S, Mishra A. Pathogenic role of mast cells in experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(12):1087-1094. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00070.2013>
159. Bannert C, Bidmon-Fliegenschnee B, Stary G, Hotzy F, Stift J, et al. Fc-epsilon-RI, the high affinity IgE-receptor, is robustly expressed in the upper gastrointestinal tract and modulated by mucosal inflammation. *PLoS ONE.* 2012;7(7):2066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042066>
160. Yen EH, Hornick JL, Dehlink E, Dokter M, Baker A, et al. Comparative analysis of FcεRI expression patterns in patients with eosinophilic and reflux esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(5):584-592. <https://doi.org/10.1097%2FMPG.0b013e3181de7685>
161. Hammad H, Plantinga M, Deswarte K, Pouliot P, Willart MAM, et al. Inflammatory dendritic cells —not basophils are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med.* 2010;207(10):2097-2111. <https://doi.org/10.1084/jem.20101563>
162. Sallmann E, Reininger B, Brandt S, Duschek N, Hoflehner E, et al. High-affinity IgE receptors on dendritic cells exacerbate Th2-dependent inflammation. *J Immunol.* 2011;187(1):164-171. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003392>
163. Wollenberg A, Kraft S, Hanau D, Bieber T. Immunomorphological and ultrastructural characterization of Langerhans cells and a novel, inflammatory dendritic epidermal cell (IDEC) population in lesional skin of atopic eczema. *J Invest Dermatol.* 1996;106(3):446-453.
164. Lucendo AJ. Cellular and molecular immunological mechanisms in eosinophilic esophagitis: an updated overview of their clinical implications. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Aug;8(6):669-685. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.909727>
165. Rayapudi M, Rajavelu P, Zhu X, et al. Invariant natural killer T-cell neutralization is a possible novel therapy for human eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Immunology.* 2014;3:9. <https://doi.org/10.1038/cti.2013.13>
166. Lexmond WS, Neves JF, Nurko S, et al. Involvement of the iNKT cell pathway is associated with early-onset eosinophilic esophagitis and response to allergen avoidance therapy. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:646-657. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.12>
167. Rajavelu P, Rayapudi M, Moffitt M, Mishra A. Significance of para-esophageal lymph nodes in food or aeroallergen-induced iNKT cell-mediated experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:G645-G654. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2011>
168. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, Burwinkel K, Collins MH, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):208-217. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.10.039>
169. 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):954-961.
170. 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):503-508.
171. Mishra A, Rothenberg ME. Intratracheal IL-13 induces eosinophilic esophagitis by an IL-5, eotaxin-1, and STAT6-dependent mechanism. *Gastroenterology.* 2003;125(5):1419-1427.
172. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* 2010;59(1):21-23. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178558>
173. Yamazaki K, Murray JA, Arora AS, Alexander JA, Smyrk TC, et al. Allergen-specific in vitro cytokine production in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51(11):1934-1941.
174. Straumann A, Kristl J, Conus S, Vassina E, Spichtin H-P, et al. Cytokine expression in healthy and inflamed mucosa: probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(8):720-726.
175. 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-13Rα2-inhibited pathway. *J Immunol.* 2010;185(1):660-669. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000471>
176. 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>
177. 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>
178. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:500-507. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.049>
179. 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):1096-1103.
180. Aceves SS. Food allergy testing in eosinophilic esophagitis: what the gastroenterologist needs to know. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice. Journal of the American Gastroenterological Association.* 2014;12:1216-1223. <https://doi.org/10.1016%2Fj.cgh.2013.09.007>
181. Erwin EA, Tripathi A, Ogbogu PU, et al. IgE Antibody Detection and Component Analysis in Patients with Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:896-904. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.05.015>
182. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* 2014;147:602-609. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.05.036>
183. Wright BL, Kulis M, Guo R, et al. Food-specific IgG4 is associated with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:1190-1192. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.02.024>
184. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3785. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003785>
185. Mitson-Salazar A, Yin Y, Wansley DL, et al. Hematopoietic prostaglandin D synthase defines a proeosinophilic pathogenic effector human T(H)2 cell subpopulation with enhanced function. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:907-918. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.007>
186. Wen T, Rothenberg ME, Wang YH. Hematopoietic prostaglandin D synthase: Linking pathogenic effector CD4(+) T(H)2 cells to proeosinophilic inflammation in patients with gastrointestinal allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:919-921. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.032>
187. Zhu X, Wang M, Mavi P, Rayapudi M, Pandey AK, et al. Interleukin-15 expression is increased in human eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology.* 2010;139(1):182-187. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.03.057>

188. Lucendo AJ, Arias A, De Rezende LC, Yagüe-Compadre JL, Mota-Huertas T, et al. Subepithelial collagen deposition, profibrogenic cytokine gene expression, and changes after prolonged fluticasone propionate treatment in adult eosinophilic esophagitis: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):1037-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.007>
189. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummner M, et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1526-1537. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.048>
190. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(5):349-363.
191. Mulder DJ, Pacheco I, Hurlbut DJ, Mak N, Furuta GT, et al. FGF9-induced proliferative response to eosinophilic inflammation in oesophagitis. *Gut.* 2009;58(2):166-173. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.157628>
192. Hoeck J, Woisetschlager M. Activation of eotaxin-3/CCL126 gene expression in human dermal fibroblasts is mediated by STAT6. *J Immunol.* 2001;167(6):3216-3222.
193. Hoeck J, Woisetschlager M. STAT6 mediates eotaxin-1 expression in IL-4 or TNF- α -induced fibroblasts. *J Immunol.* 2001;166(7):4507-4515.
194. Conway SJ, Molkentin JD. Periostin as a heterofunctional regulator of cardiac development and disease. *Curr Genom.* 2008;9(8):548-555.
195. Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, Wang J, Rogers R, et al. Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart. *Circ Res.* 2008;102(7):752-760.
196. Lucendo AJ. Disease associations in eosinophilic oesophagitis and oesophageal eosinophilia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2015 Oct;29(5):759-769. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2015.06.010>
197. Beppu LY, Anilkumar AA, Newbury RO, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. TGF- β 1-induced phospholamban expression alters esophageal smooth muscle cell contraction in patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134:1100-1107. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.04.004>
198. Paluel-Marmont C, Bellon N, Barbet P, et al. Eosinophilic esophagitis and colonic mucosal eosinophilia in Netherton syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.045>
199. Riffle ME, Polydorides AD, Niakan J, Chehade M. Eosinophilic Esophagitis and Esophageal Granular Cell Tumor: An Unexpected Association. *Am J Surg Pathol.* 2017;41:616-621. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000832>

Поступила 15.10.18

Received 15.10.18

Принята к печати 01.12.18

Accepted 01.12.18