

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПОНИМАНИЮ СУЩНОСТИ

ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ЭЗОФАГИТА

Василевский И.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

(Опубликовано: Медицинские новости. – 2021. - № 8. – С. 27-32)

Резюме

В обзоре приведены современные научные данные об этиологии и патогенезе эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), представляющего собой хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, наблюдаемое как у детей, так и у взрослых. Эозинофильный эзофагит является одним из эозинофильных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта. Обсуждаемое заболевание характеризуется выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода с развитием симптомов эзофагеальной дисфункции (дисфагии, загрудинных болей, эпизодов вклинения пищи в пищевод) на фоне прогрессирующего фибростенозирующего процесса. В настоящее время признанными ключевыми звеньями патогенеза признаны генетически обусловленное нарушение барьерной функции пищевода и предрасположенность к развитию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа.

Суммируя приведенные литературные данные и современные подходы к пониманию сущности эозинофильного эзофагита, следует заключить, что патофизиология, лежащая в основе ЭоЭ, сложна, в нее вовлечены различные механизмы. Расширение имеющихся представлений о фенотипах и эндотипах эозинофильного эзофагита – это ключевой шаг к углублению нашего понимания сущности ЭоЭ, путь к персонализации лечения данного сложного заболевания в реальной врачебной практике.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, патофизиология, фенотипы и эндотипы заболевания, потенциальные биомаркеры эозинофильного эзофагита.

MODERN APPROACHES TO UNDERSTANDING THE ESSENCE EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Vasilevski I.V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Summary

The review presents modern scientific data on the etiology and pathogenesis of eosinophilic esophagitis (EoE), which is a chronic immune-mediated disease of the esophagus observed in both children and adults. Eosinophilic esophagitis is one of the eosinophilic diseases of the gastrointestinal tract. The disease under discussion is characterized by pronounced eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa with the development of symptoms of esophageal dysfunction (dysphagia, retrosternal pain, episodes of food penetration into the esophagus) against the background of a progressive fibrostenosing process. Currently, the recognized key links of pathogenesis are recognized as a genetically determined violation of the barrier function of the esophagus and a predisposition to the development of an immune response along the path of activation of type 2 T-helpers.

Summarizing the above literature data and modern approaches to understanding the essence of eosinophilic esophagitis, it should be concluded that the pathophysiology underlying EoE is complex and involves various mechanisms. Expanding the existing understanding of the phenotypes and endotypes of eosinophilic esophagitis is a key step towards deepening our understanding of the essence of EoE, a way to personalize the treatment of this complex disease in real medical practice.

Key words: eosinophilic esophagitis, pathophysiology, phenotypes and endotypes of the disease, potential biomarkers of eosinophilic esophagitis.

За последние несколько десятилетий значительно возрос научно-практический интерес к проблеме эозинофильного эзофагита (ЭоЭ). Впервые описанный в 1978 г. Landres R.T. с соавторами [1] ЭоЭ быстро вошел в клиническую практику, характеризующийся развитием дисфагии и у детей, и среди взрослого населения. Тенденция к росту заболеваемости и распространенности ЭоЭ в сочетании с преимущественным поражением детей и лиц трудоспособного возраста позволяет отнести данную патологию в разряд социально значимых [2,3,4]. В большом когортном исследовании, проведенном в детской больнице Филадельфии, с 1994 по 2011 годы частота выявления ЭоЭ у детей и подростков увеличилась в 70 раз [5].

Согласно определению ЕААСІ (Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии), эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) - это хроническое иммунное антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода при отсутствии вторичных причин эозинофилии, клинически выражающееся дисфункцией пищевода (дисфагией) [6]. В связи с актуальностью проблемы в 2016 году была сформирована мультидисциплинарная группа

экспертов и европейских профильных гастроэнтерологических ассоциаций и обществ (United European Gastroenterology, The European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, The European Academy of Allergy and Clinical Immunology, The European Society of Eosinophilic Oesophagitis), целью которой явилась разработка клинических рекомендаций по диагностике и лечению ЭоЭ, основанных на принципах доказательной медицины. Указанный протокол данных рекомендаций был опубликован в 2017г. в авторитетном журнале «United European Gastroenterology Journal» (SAGE Publications Ltd, Лондон, Великобритания) [6,7].

Установлено, что ЭоЭ может манифестировать в любом возрасте, включая ранний детский, но наиболее часто встречается у детей дошкольного и школьного возраста (средний возраст 9 лет), а также людей взрослого и зрелого возраста (средний возраст 38 лет). ЭоЭ выявляют преимущественно у мужчин (в 75–82% случаев), в детском возрасте заболевание также чаще поражает мальчиков (соотношение: мальчики/девочки - 3:1) [8,9]. Важным является тот факт, что за последние 20 лет частота и распространенность ЭоЭ резко возросли, тем не менее, по оценкам специалистов средняя задержка диагностики данного заболевания составляет 4-6 лет как у детей, так и у взрослых. ЭоЭ считается наиболее частым эозинофильным желудочно-кишечным расстройством. Приходится констатировать, что чем дольше заболевание остается нераспознанным, тем выше вероятность того, что у пациента разовьется стойкое и выраженное эозинофильное воспаление пищевода с угрозой возникновения фибростенозирующих проявлений [10]. Заболеваемость у взрослых и детей составляет 7,0 и 5,1 на 100000 в год соответственно, общая совокупная распространенность равна 22,7 на 100000 (у взрослых – 32,5 на 100000, у детей – 19,1 на 100000) [11]. Следует отметить, что ЭоЭ в отличие от гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), не ассоциирован с риском развития аденокарциномы или других неоплазий пищевода [12].

До настоящего времени этиопатогенез данного заболевания до конца не выяснен, но большинство исследователей считают ЭоЭ мультифакториальным воспалением пищевода на фоне генетической предрасположенности, которое сочетает в себе недостаточный барьер слизистой оболочки пищевода, аномальную иммунную реакцию на аллергены окружающей среды, опосредованные интерлейкинами Th2, поражение пищевода и нарушение моторики с вторичным ремоделированием и фиброзом [13,14]. Как указывают В.Т.Ивашкин с соавт. и другие исследователи, пищевые и воздушные антигены являются пусковым фактором заболевания, в основе же патогенеза ЭоЭ лежит генетически детерминированная патология иммунного ответа [2,15].

Е.Alexander et al. [16] показали, что частота ЭоЭ увеличивается среди родственников первой степени родства, иллюстрируя роль генетической составляющей. Указанные авторы,

изучая семейный анамнез, включавший госпитальную когорту из 914 пробандов с ЭоЭ (всего родственников первой степени родства было 2192 человек) и 63 пробандов международного реестра близнецов выявили факт значительного возрастания риска развития заболевания в зависимости от семейных отношений. Так, риск возникновения ЭоЭ колебался от 10 до 64 и был выше у братьев (64,0; $p=0,4$), отцов (42,9; $p=0,004$) и мужчин в целом (50,7; $p<0,001$) по сравнению с сестрами, матерями и женщинами соответственно. В ядерных семьях пробандов (родственники первой степени родства) коэффициент наследуемости комбинированного гена и общей среды составил $72,0\pm 2,7\%$ ($p<0,001$). Конкордантность частоты заболевания у монозиготных близнецов составила $57,9\pm 5,5\%$ по сравнению с $36,4\pm 9,3\%$ у дизиготных близнецов ($p=0,11$). В то же время, проведенный когортный анализ близнецов показал, что генетическая составляющая оказалась равной $14,5\pm 4,0\%$ ($p<0,001$), а общая семейная среда вносила $81,0\pm 4\%$ ($p<0,001$) в фенотипическую дисперсию [16].

Доказано, что возникновение эозинофильного эзофагита обусловлено мутацией в гене TSLP (расположен в хромосоме 5q22), кодирующем синтез тимического стромального лимфопоэтина, а также мутацией в гене, кодирующем синтез рецептора к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLPR), расположенному в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11, с чем связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Данная мутация приводит к гиперэкспрессии гена TSLP в слизистой оболочке пищевода [15,17].

Рецептор к тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLP) является цитокином, экспрессируемым клетками тимуса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, легких, кожи. TSLP активирует иммунокомпетентные клетки, в частности, дендритные и тучные клетки, способствуя детерминации иммунного ответа по Th2-зависимому пути. Характерно, что гиперэкспрессия TSLP имеет место не только при ЭоЭ, но и при бронхиальной астме, atopическом дерматите. В коже при atopическом дерматите и в слизистой пищевода при ЭоЭ имеются схожие морфологические особенности: эозинофильная инфильтрация и гиперплазия базального слоя многослойного эпителия, дегрануляция эозинофилов, что говорит об общности патогенеза ЭоЭ и atopических заболеваний [17,18,19].

Кроме того, у больных ЭоЭ в гене, кодирующем эотаксин-3 (аллель GSNP (T/G +2496), 3' UTR гена эотаксина-3) имеется замена тимина на гуанин в положении 2496, что приводит к гиперэкспрессии цитокина эотаксина-3. Эотаксин-3 является хемокином эозинофилов, стимулирующим пролиферацию эозинофилов в костном мозге, выход их в периферическое кровеносное русло. Эотаксин-3 удлиняет время жизни эозинофилов и вызывает их хемоаттракцию в слизистую пищевода. Экспрессия эотаксина-3 в слизистой

оболочке пищевода больных ЭоЭ в 50 раз превышает таковую у здоровых добровольцев. Причем, чем выше уровень экспрессии эотаксина-3, тем выраженнее степень воспалительной инфильтрации пищевода [20].

Lyles J. et al., анализируя имеющиеся современные научные данные о роли генетических факторов, влиянии окружающей среды и их взаимодействия в патогенезе ЭоЭ, подчеркивают важный установленный факт о том, что идентифицированные варианты (генетический полиморфизм) генов, контролирующих метаболизм FLG (филлагрина), DSG1 (десмоглеина 1), CAPN14 (кальпаина 14), SPINK5 (ингибиторасериновой протеазы KazalType 5) и SPINK7 (ингибитора сериновой протеазы KazalType 7) ассоциированы с дисфункцией эпителиального барьера слизистой пищевода при ЭоЭ [21]. При этом Т-хелперы 2 типа совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины. В частности, IL-13, который подавляет активность DSG1 и FLG, одновременно регулируя образование CAPN14, а также инактивирует образование DSG1 (десмоглеина 1). Белок DSG1 является ключевым трансмембранным белком десмосом - межклеточных контактов, обеспечивающих структурную целостность слоёв клеток за счёт связывания воедино их сетью промежуточных филаментов. IL-13 также индуцирует CCL26 (эотаксин-3) (осуществляет хемотаксис эозинофилов), POSTN (периостин) (способствует адгезии эозинофилов) и TSLP (осуществляет хемотаксис дендритных клеток) [21].

Учитывая бремя инвазивного тестирования с эндоскопией и биопсией для диагностики и мониторинга ЭоЭ, делаются попытки выявления неинвазивных биомаркеров заболевания. Периостин - внеклеточный многофункциональный белок, который у человека кодируется геном POSTN и опосредует активацию клеток путем связывания с рецепторами. Периостин – новый диагностический биомаркер Th2-опосредованного воспаления, протекающего с повышением эозинофилов и ИЛ-13, содержание его увеличено при всех аллергических заболеваниях [22,23]. E.S.Dellon et al. сообщают о проспективной оценке использования сывороточного периостина (POSTN) как биомаркера ЭоЭ [24]. Были обследованы 61 пациент с ЭоЭ и 87 человек без ЭоЭ (контроль). По сравнению с контрольной группой у пациентов отмечалась дисфагия в 97% случаев против 79% (контроль), $P=0,002$, они имели более высокую частоту аллергических проявлений (74% против 53%, $P=0,01$). При эндоскопическом исследовании у пациентов с ЭоЭ соответственно в сравнении с контролем было выявлено наличие колец (74% против 8%), сужений (23% против 2%), линейных борозд (87% против 8%), белых бляшек или экссудатов (43% против 3%), снижение васкуляризации (59% против 3%), $P<0,001$ для всех указанных признаков. При гистологическом исследовании у пациентов обнаружено в среднем 147 эозинофилов в поле зрения против 3 у лиц контрольной группы, $P<0,001$.

Несмотря на достоверные клинические, гистологические различия, в целом по группе пациентов значимых отличий в содержании периостина не выявлено. С учетом растущего числа публикаций по использованию уровня периостина как информативного биомаркера при ряде аллергических заболеваний (бронхиальной астме, аллергическом риносинусите, atopическом дерматите), должны быть продолжены исследования по изучению диагностической ценности определения периостина при эозинофильном эзофагите [25,26].

Генетические компоненты ЭоЭ, идентифицированные в последнее время с помощью исследований генов-кандидатов, полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) и анализа менделевских нарушений, связанных с ЭоЭ, выявили значимый факт высокой степени связи ЭоЭ и гена CAPN14, который кодирует образование кальпаина 14. Последний представляет собой протеолитический фермент, специфичный для пищевода. Кальпаины это семейство внутриклеточных кальций-зависимых цистеиновых протеаз, участвующих в множестве регуляторных процессов, включая динамику цитоскелета, прогрессию клеточного цикла, передачу сигнала, экспрессию генов и апоптоз. По сравнению с другими вариантами кальпаинов человека, CAPN14 имеет уникальную особенность экспрессии с самыми высокими уровнями в верхних отделах желудочно-кишечного тракта особенно в плоском эпителии пищевода. Экспрессия CAPN13, молекулы, наиболее близкой к CAPN14, максимально выражена в желудке и тонком кишечнике, а в пищеводе он едва заметен [27,28]. Повышение уровня CAPN14, наблюдаемое при эозинофильном эзофагите, приводит к потере экспрессии DSG1 и нарушению функции эпителиального барьера и играет регулируемую роль в восстановлении эпителиальных изменений слизистой пищевода, вызванных IL-13 [29,30]. По мнению Litosh V.A. et al., CAPN14 является уникальной протеазой с отчетливой тканеспецифической экспрессией и функцией у пациентов с ЭоЭ и, с позиции клинической фармакологии, является потенциальной терапевтической мишенью для данного заболевания. Указанные авторы полагают, что эозинофильный эзофагит представляет собой кальпаинопатию [30].

Jensen E.T. et al. в рамках изучения взаимодействия генов-кандидатов и факторов окружающей среды при ЭоЭ проанализировали взаимодействие между 5 вариантами генов-кандидатов (rs6736278 в CAPN14, rs230009 в CCL26, rs3806932 в TSLP, rs17815905 в LOC283710 и KLF13 областях и rs1800469 в пределах TGFB) и 6 факторами первого года жизни пациентов с ЭоЭ (роды с помощью кесарева сечения, преждевременные роды, лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных, грудное вскармливание, применение на первом году антибиотиков, отсутствие в раннем детстве контакта с домашними животными). В ходе исследования выявлены статистически значимые

взаимодействия между rs6736278 в CAPN14 и грудным вскармливанием и rs17815905 в LOC283710 и KLF13 областях и поступлением в отделение интенсивной терапии ($P=0,02$). Цитируемые авторы указывают на защитный эффект грудного вскармливания у лиц, имеющих генетический вариант rs6736278 кальпаина14. Кроме того, обнаружена статистическая тенденция достоверности превентивного эффекта между отсутствием контактов с домашними животными в раннем детстве и поступлением в отделение интенсивной терапии в младенчестве и наличием у обследуемых генетического варианта rs3806932 в TSLP [31].

Факторы окружающей среды, такие как пищевые продукты, аллергия на пеницилины, цефалоспорины могут влиять на развитие ЭоЭ у детей и данное обстоятельство должно учитываться в педиатрическом сообществе, что пока недооценивается. Раннее изменение окружающей среды (гипоаллергенный быт и гипоаллергенная диета) могут снизить риск возникновения ЭоЭ [9,16,32,33].

С практических позиций актуальным является изучение фенотипов и эндотипов ЭоЭ, что позволит более эффективно обосновать новые терапевтические вмешательства. Использование фенотипической характеристики пациентов является основой для персонализации выбора терапевтического варианта лечения [3,34,35]. Идентификация различных фенотипов также важна для прогнозирования естественного течения болезни и разработки стратегии противорецидивной терапии. За последнее время исследования в области atopических заболеваний значительно продвинулись, результатом чего стали новые доказанные представления о вариабельности фенотипов при различных atopических нозологических формах, т.е. наличие разнообразных клинических вариантов патологии (фенотипической гетерогенности) [36,37,38]. Многие исследователи (Hill D.A. et al., 2018) указывают, что ЭоЭ является atopическим заболеванием, характеризующимся воспалением с преобладанием Th2лимфоцитов, которое имеет тенденцию приводить к развитию фиброза слизистой пищевода. Когортные исследования позволяют предположить, что ЭоЭ является частью atopического марша с повышенным риском развития ЭоЭ в случаях предшествующей коморбидности по atopии (наличию пищевой аллергии, atopического дерматита, аллергического ринита или бронхиальной астмы) [19,39].

Пациенты с ЭоЭ не являются однородной популяцией и существуют разные фенотипы заболевания. В частности, болезнь манифестирует в разном возрасте, с различными клиническими проявлениями, сопутствующими осложнениями, обнаруживается множество биомаркеров, пациенты по разному отвечают на проводимую терапию [40]. Shoda T. et al. (2018) в своей работе сделали попытку выделить 3 группы пациентов с

эозинофильным эзофагитом. Первая – с легкой формой заболевания, при которой пациенты (35% от общего числа) реагировали на все варианты лечения, включая применение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Вторая, при которой эффект лечения был обусловлен элиминационными диетами и использованием топических кортикостероидов, а применение ИПП эффекта не дало (подобные пациенты составили 29% от общей выборки). Третий фенотип болезни характеризуется развитием у пациентов (36% от общего числа) тяжелого фиброза на фоне отсутствия положительного ответа на фармакотерапию с использованием ИПП или элиминации причинно значимых пищевых аллергенов [41].

При идентификации фенотипов ЭоЭ многие авторы предлагают анализировать наличие наследственной отягощенности по атопии – имеется или отсутствует. При этом важно учитывать наличие атопического статуса – имеются ли у пациента аллергические заболевания (пищевая аллергия, атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма) [42]. В методических рекомендациях ЕААСИ указывается, что 15-43% пациентов с ЭоЭ имеют пищевую аллергию и до 80% - сенсibilизацию к аэроаллергенам. Проводимые исследования выявляют значительную ассоциативную связь между IgE-опосредованной пищевой аллергией и развитием ЭоЭ. В частности, имеются данные о том, что у пациентов с пищевой аллергией ЭоЭ развивается почти в 9 раз быстрее, чем у здоровых лиц [33].

González-Cervera J. с соавт. (2017) обнаружили у пациентов с ЭоЭ значительно увеличенные шансы наличия других аллергических заболеваний по сравнению с здоровыми людьми. Так, шансы возникновения атопического дерматита у пациентов с ЭоЭ составили OR 2,85, 95% CI 1,87-4,34; бронхиальной астмы – OR 3,01, 95% CI 1,96-4,62 и аллергического ринита – OR 5,09, 95% CI 2,91-8,90 [43]. Capucilli P. с соавт. (2018) провели анализ оценки наличия коморбидности по аллергическим заболеваниям у детей с ЭоЭ и здоровых (группа контроля) в одной большой педиатрической популяции. В этом исследовании авторы обнаружили, что частота аллергических болезней была значительно выше у пациентов с ЭоЭ по сравнению с здоровыми детьми. В частности, по аллергическому риниту (60% у лиц с ЭоЭ против 17% в контроле; OR 7,1, 95% CI 5,8-8,6), по бронхиальной астме (60% у лиц с ЭоЭ против 21% в контроле; OR 5,2, 95% CI 4,3- 6,3) и атопическому дерматиту (18% у лиц с ЭоЭ против 7% в контроле; OR 3,1, 95% CI 2,4-4,0) [44]. На репрезентативной выборке Leigh L.Y. с соавт. (2019) у 950 взрослых пациентов с ЭоЭ выявили следующие сопутствующие аллергические заболевания: аллергический ринит – у 70% пациентов, бронхиальную астму – у 36%, атопический дерматит – у 14% и IgE-опосредованную пищевую аллергию у 24% лиц с ЭоЭ [45].

Можно согласиться с тем, что возникновение ЭоЭ у ребенка первых лет жизни является проявлением (этапом) атопического марша в данный период жизни [46,47,48]. В работе Ruffner M.A. с соавт. (2020) классифицированы фенотипические варианты ЭоЭ с учетом таких диагностических признаков, как возраст начала заболевания, тяжесть течения, характер ответа на проводимую терапию (ИПП, элиминационную диету, топические стероиды), развитие фиброза или его отсутствие, наличие сопутствующих аллергических заболеваний, поражение соединительной ткани [49].

Важной фенотипической особенностью заболевания является зависимость клинической картины от возраста развития болезни. По наблюдению многих исследователей, у младенцев и детей до 6-летнего возраста с ЭоЭ наиболее часто развиваются неспецифические симптомы, вызывающие трудности при кормлении (рвота, регургитация, отказ от пищи). У более старших детей преобладают боли в эпигастрии, боли за грудиной, рвота. У подростков наиболее часто описывают симптомы, характерные для ГЭРБ (изжога, отрыжка), а также дисфагию и застревание пищи в результате нарушения пассажа твердой части пищи с вероятностью вклинения пищевого комка. При этом пациентам требуется длительно пережевывать и обильно запивать пищевой комок жидкостью для завершения глотка [8,9,50]. Noel R.J. et al. , анализируя зависимость клинических проявлений заболевания от возраста указывают средние значения определенного возраста и характер наиболее выраженных симптомов у обследуемых пациентов. Так, задержка физического развития у самых маленьких детей отмечена при среднем возрасте в 2,0 года; рвота у детей старшего возраста наиболее часто наблюдалась у пациентов в возрасте 8,1 года; боль в животе у подростков – средний возраст 12,0 лет; дисфагия – в среднем возрасте 13,4 лет; непроходимость пищи отмечена у пациентов, средний возраст которых составлял 16,8 лет [51].

Верифицировать диагноз можно только при эндоскопическом исследовании с последующим микроморфологическим подтверждением интенсивности эозинофильной инфильтрации. Потенциальным маркером тяжелого ЭоЭ может быть гистологическая характеристика биопсии ткани пищевода (более 100 эозинофилов в поле зрения), в то время как при легком течении заболевания и более благоприятном прогнозе этот показатель не превышает 15-30 эозинофилов в поле зрения [42]. Информативным фенотипическим признаком тяжести процесса при ЭоЭ служит повышенное количество тучных клеток (ТК) с высоким содержанием триптазы в слизистой оболочке пищевода (до 20-кратного увеличения). Плотность ТК коррелирует с тяжестью эозинофилии пищевода. ТК могут способствовать не только воспалению, но и фиброзу при ЭоЭ, секретировав такие факторы, как трансформирующий фактор роста- β , провоспалительный цитокин, который индуцирует

сократимость гладких мышц, способствуя дисфункции пищевода, и триптазу, которая способствует пролиферации и секреции коллагена [18,52]. У небольшой части детей развивается ранний фиброз, что характерно для фиброзного фенотипа заболевания, требующего более агрессивного лечения и являющегося прогностически неблагоприятным. Важной фенотипической характеристикой является ответ (по клиническим и гистологическим признакам) на использование местных стероидов (флютиказона или будесонида). В этом случае выделяют три категории пациентов: 1) отвечающих на традиционные дозы; 2) требующих для лечения стероиды в высоких дозах; 3) пациенты, не реагирующие на стероидную терапию.

Распознавание фенотипа заболевания позволяет оптимизировать программу лечебно-профилактических мероприятий при ЭоЭ. Однако, следует подчеркнуть тот факт, что в процессе естественного течения заболевания на фоне проводимой терапии, фенотипическая характеристика пациентов может изменяться. В подобных случаях рациональным является определение эндотипов заболевания на основе анализа патогенетических механизмов. С практических позиций следует обратить внимание на результаты исследований многих авторов по выявлению особенностей эндотипов при atopических заболеваниях, включая ЭоЭ. В частности, указывается о наличии двух основных эндотипов. Первый связан с высоким уровнем воспаления Т-хелперов 2 типа (Th2-High), который характеризуется типичным Th2-воспалением с высокими уровнями IgE, эозинофилов, интерлейкина (IL)-5, IL-4, IL-13, стромального лимфопоэтина тимуса (TSLP) и эотаксина-3 (CCL26). Считают, что это наиболее распространенный тип воспаления при атопии. Пациенты с указанным эндотипом являются коморбидными по аллергическим заболеваниям. Второй основной описанный аллергический эндотип - Th2-Low (условно называемый «низкий»). Он характеризуется низким уровнем Th2-воспаления, отсутствием у пациентов повышенного содержания IgE, эозинофилов в сыворотке крови. Примечательно, что пациентов с подобной характеристикой эндотипа труднее лечить в связи с нередко выраженной резистентностью к антиаллергической терапии, т.к. у них преобладает нейтрофильное воспаление. Молекулярные исследования при эозинофильном эзофагите подтверждают наличие при данной патологии Th2-High воспаления [49,53,54,55].

В последние годы разрабатываются новейшие молекулярно-генетические маркеры, позволяющие более детально охарактеризовать фенотип и эндотип пациентов с ЭоЭ. Установлено, что мутация в гене CCL26, кодирующем эотаксин-3, вызывает гиперэкспрессию указанного хемокина эозинофилов, стимулирующего их пролиферацию в костном мозге и выход в кровеносное русло и способствующем хемоаттракции эозинофилов в слизистую

оболочку пищевода. Так, по данным литературы, у больных с ЭоЭ экспрессия эотаксина-3 в слизистой оболочке пищевода в 50 раз выше, чем у здоровых добровольцев или пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, и коррелирует с выраженностью воспалительной инфильтрации пищевода [56]. Показано, что миграция и активация эозинофилов в пищевод при ЭоЭ приводит к субэпителиальному фиброзу и к повышенной экспрессии трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и его сигнальной молекулы фосфо-SMAD2/3 по сравнению с здоровыми лицами и пациентами с ГЭРБ [57]. Делается вывод о том, что указанный выше фиброз может быть причиной нарушения моторики пищевода, а это в свою очередь приводит к симптомам дисфагии и затруднению приема пищи – основному симптому заболевания у взрослых [2,17]. Трансформирующий фактор роста β , имеющий 3 изоформы (TGF- β 1/2/3) — многофункциональный цитокин и фактор роста для многих клеток. Связываясь с TGF- β рецептором II типа, активизирует фосфорилирование рецептора TGF- β I типа. В свою очередь, рецептор фосфорилирует регуляторный белок SMAD2/3, связывающийся с коферментом SMAD4 в единый комплекс, который транспортируется в ядро и функционирует как транскрипционный фактор клеточного роста, пролиферации и апоптоза [58]. Гистохимические исследования пищевода при ЭоЭ демонстрируют повышенную экспрессию молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1). Белок адгезии сосудистых клеток 1, также известный как молекула адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM-1) или кластер дифференцировки 106 (CD106), представляет собой белок, который у человека кодируется геном VCAM1. VCAM-1 функционирует как молекула клеточной адгезии [57].

В рамках выявления потенциальных биомаркеров ЭоЭ в последнее время проводится анализ ассоциаций ЭоЭ с менделирующими заболеваниями, что может помочь идентифицировать определенные общие гены и углубить наши представления об особенностях патогенеза ЭоЭ. Такие заболевания соединительной ткани, как синдром Лойса-Дитса (LDS) и синдром Элерса-Данлоса (тип гипермобильности) являются наиболее известной генетической патологией, связанной с коморбидностью ЭоЭ [59]. Представляют практический интерес данные о том, что ЭоЭ в 8 раз чаще наблюдался у пациентов с заболеваниями соединительной ткани (синдромом Лойса-Дитса и синдромом Элерса-Данлоса) [60,61]. Повышенная продукция или передача сигналов TGF- β и нарушение регуляции экспрессии коллагена в пищеводе обычно возникают как при заболеваниях соединительной ткани, так и при ЭоЭ [60,62,63].

Суммируя вышеприведенные литературные данные и современные подходы к пониманию сущности эозинофильного эзофагита, следует заключить, что патофизиология, лежащая в основе ЭоЭ, сложна, в нее вовлечены различные механизмы, которые активно

изучаются многими исследователями [13,18,21]. С учетом накопленных на сегодняшний день данных, этиопатогенез ЭоЭ представляется следующим образом: при воздействии воздушных и пищевых аллергенов на слизистую оболочку пищевода у лиц с имеющейся генетической предрасположенностью происходит активация антигенпрезентирующих клеток с последующим представлением антигенов Т-лимфоцитам и мастоцитам. Т-лимфоциты в условиях гиперэкспрессии TSLP детерминируются по пути преимущественного образования Т-хелперов 2 типа и совместно с мастоцитами начинают продуцировать интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13), которые, воздействуя на эпителий пищевода, фибробласты, гладкомышечные клетки стимулируют экспрессию ими эотаксина-3. Гиперпродукция эотаксина-3 эпителиоцитами в результате мутации и/или сенсibilизации вызывает хемоаттракцию эозинофилов в слизистую оболочку пищевода [56,62]. Кроме того, интерлейкины Т-лимфоцитов 2 типа, особенно ИЛ-5, сами обладают свойствами колониестимулирующих факторов для эозинофилов, активируя их пролиферацию в костном мозге и выход в периферическое русло, увеличивают продолжительность жизни и хемоаттракцию эозинофилов в слизистую пищевода. Попадая в слизистую оболочку пищевода, эозинофилы дегранулируют, высвобождая главный основной белок, обладающий свойствами гистаминазы, катионный белок эозинофилов, эозинофильную пероксидазу, эозинофильный нейротоксин. Протеолитические ферменты обладают выраженным цитотоксическим эффектом на клетки эпителия пищевода, эффект эозинофильной пероксидазы реализуется за счет токсического действия перекиси водорода. Дегрануляция эозинофилов запускает каскад иммунологических реакций с участием ИЛ-1, -3, -4, -5, -13, TGF- β , TNF- α . Воспаление, индуцированное эозинофилами, характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-13 и TGF- β , которые стимулируют клеточную пролиферацию, фиброзо- и ангиогенез [58]. Кроме того, эозинофилы синтезируют лейкотриены C4, D4, T4, эффект которых реализуется в повышении сосудистой проницаемости, гиперпродукции слизи, стимуляции сокращений гладкомышечных клеток [14].

Кроме эозинофилов в слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ наблюдается значительное увеличение числа мастоцитов, присутствующих в здоровом пищеводе в единичных количествах. На поверхности мастоцитов при ЭоЭ обнаруживаются синтезированные (системно или локально) IgE, содействующие активизации тучных клеток пищевыми антигенами. Активированные мастоциты способны высвободить такие медиаторы воспаления, как цитокины, гистамин, протеазы. В слизистой оболочке пищевода больных ЭоЭ обнаруживаются также В-лимфоциты, продуцирующие IgE; высок уровень других субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD8+, CD4+). Массивное повреждение слизистой оболочки иммунокомпетентными клетками быстро приводит к вовлечению в

процесс фибробластов и эндотелиоцитов, происходит гиперплазия базального слоя эпителия и гладкомышечных клеток, активация фиброгенеза и ангиогенеза в подслизистом слое, что в конечном итоге приводит к потере эластичности мышечной ткани и образованию стриктур стенки пищевода. Все вышеперечисленные факторы приводят к развитию выраженного иммуновоспалительного процесса, имеющего хронический характер, медленно прогрессирующее течение с исходом в склероз слизистого и подслизистого слоев стенки пищевода, развитием стриктур пищевода, клинически проявляющихся основным клиническим симптомом эозинофильного эзофагита – дисфагией [2,15,17,18,64].

Расширение имеющихся представлений о фенотипах и эндотипах эозинофильного эзофагита – это ключевой шаг к углублению нашего понимания сущности ЭоЭ, путь к персонализации лечения данного сложного заболевания [3,42,49,63,65].

Литература

1. Landres R.T., Kuster G.G., Strum W.B. // *Gastroenterology*, 1978. – V. 74.- P.1298–1301.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2018. – Т.28.- №6.- С.84–98.
3. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др. // *Доказательная гастроэнтерология*, 2019. – Т. 8.- №1. – С.58–83.
4. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 648 с.
5. Spergel J.M., Brown-Whitehom T.F., Beausoleil J.L. et al. // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2009. –V.48. - P.30–36.
6. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. // *United EurGastroenterol J.*, 2017. – V.5. – P.335–358.
7. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. *Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г.* // *Consilium Medicum*, 2019. – Т.21. - №8. – С.9-14.
8. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. *Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей.*—М.:АИСПИРАН;2013.— 80с.
9. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г. и др. // *Вопросы современной педиатрии*, 2016. – Т.15. - №3. – С.239–249.
10. Visaggi P., Savarino E., Sciume G. et al. // *Therap Adv Gastroenterol.*, 2021. – V.14. - 1756284820980860.

11. Arias A., Perez-Martinez I., Tenias J.M. et al. // *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. – V.43. – P.3–15.
12. Lipka S., Keshishian J., Boyce H.W. et al. // *Gastrointest Endosc.*, 2014. – V.80. – P. 592-598.
13. Vinit C., Dieme A., Courbage S. et al. // *Arch Pediatr.*, 2019. – V.26. – P.182-190.
14. Gómez-Aldana A., Jaramillo-Santos M., Delgado A. et al. // *World J Gastroenterol.*, 2019. – V.25. – P. 4598 –4613.
15. Cianferoni A., Spergel J.M., Muir A. // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2015. – V.9. – P.1501–1510.
16. Alexander E.S., Martin L.J., Collins M.H. et al. // *JAllergyClinImmunol.*, 2014. – V.134. – P.1084–1092.
17. Spergel J.M. // *GenomeMed.*, 2010. – V.2. – P. 60.
18. Ryu S., Lee K.H., Tizaoui K. // *Int J MolSci .*, 2020. – V.21. – P. 7253.
19. Capucilli P., Hill D.A. // *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2019. – V.57. – P. 111–127.
20. Davis B.P. // *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2018. – V.55. –P.19–42.
21. Lyles J., Rothenberg M. // *Curr Opin Immunol.*, 2019. – V.60. – P. 46–53.
22. Matsumoto H. // *Allergology International.*, 2014. – V. 63. – P. 153-160.
23. Blanchard C., Mingler M.K., McBride M. et al. // *Mucosal Immunol.*, 2008. – V. 1. – P. 289–296.
24. Dellon E.S., Higgins L.L., Beitia R. et al. // *Alimentary Pharmacol Ther.*, 2016. – V.44. – P. 189–197.
25. Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S. et al. // *J Clin Invest.*, 2012. – V.122. – P. 2590– 2600.
26. Izuhara K. // *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017. - V. 74. - P. 4293–4303.
27. Kottyan L.C., Davis B.P., Sherrill J.D. et al. // *Nat Genet.*, 2014. – V.46. – P. 895–900.
28. Sleiman P.M., Wang M.L., Cianferoni A. et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci // *Nat Commun.*, 2014. – V.5. – P. 5593.
29. Davis B.P., Stucke E.M., Khorki K.M. et al. // *J CI Insight.*, 2016. – V.1. – P. 1–11.
30. Litosh V.A., Rochman M., Rymer J.K. et al. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2017. – V.139. – P. 1762–1771.
31. Jensen E.T., Kuhl J.T., Martin L.J. et al. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2018. – V.141. – P. 632–637.
32. Munoz-Persy M., Lucendo A.J. // *Eur J Pediatr.*, 2018. – V.177. – P. 649-663.
33. Hill D.A., Dudley J.W., Spergel J.M. // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017. – V.5. – P. 369–375.

34. Ираклионова Н.С., Туркина С.В., Белан Э.Б. // *Лекарственный вестник*, 2017.- Т.11.- №3. – С. 42-53.
35. Hirano I., Furuta G.T. // *Gastroenterology*, 2020. – V.158. – P. 840-851.
36. Василевский И.В. Маркеры и формы наследственного предрасположения как основа прогнозирования бронхиальной астмы у детей: Автореф. дисс. доктора мед.наук.- Санкт-Петербург, 1992.- 40 с.
37. Василевский И.В. // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2017.- № 1.- С.47 – 59.
38. Рубан А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. // *Материалы IX Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург - 2015».* - СПб., 2015. - С. 144 – 145.
39. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M., Spergel J.M. // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2018. – V.6. – P. 1528–1533.
40. Chehade M., Jones S.M., Pesek R.D. et al. // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2018. – V.6. – P. 1534-1544.
41. Shoda T., Wen T., Aceves S.S. et al. // *Lancet Gastro-enterol Hepatol.*, 2018. – V.3. – P. 477-488.
42. Atkins D., Furuta G.T., Liacouras C.A., Spergel J.M. // *Pediatr Allergy Immunol.*, 2017. – V. 28. – P. 312–319.
43. González-Cervera J., Arias A, Redondo-González O. et al. // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2017. – V.118. – P. 582–590.
44. Capucilli P., Cianferoni A., Grundmeier R.W., Spergel J.M. // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2018. – V.121. – P. 711–716.
45. Leigh L.Y., Spergel J.M. // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2019. – V.122. – P. 65–72.
46. Hill D.A., Spergel J.M. // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2018. – V.120. – P. 113-114.
47. Zdanowicz K., Kucharska M., Sobaniec-Lotowska M.E. et al. // *J Clin Med.*, 2020. – V. 9. – P. 3869.
48. Wilson J.M., Li R., McGowan E.C. // *J Asthma Allergy*, 2020. – V.13. –P. 679–688.
49. Ruffner M.A., Cianferoni A. // *Ann Allergy Asthma Immunol .*, 2020. –V.124. – P. 233-239.
50. Chan T.T., Avinashi V., Ko H.H., Goldman R.D. // *Can Fam Physician.*, 2015. – V.61. – P. 687–690.
51. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E. // *N Engl J Med.*, 2004. – V.351. – P. 940–941.
52. Spergel J.M., Aceves S.S., Kliewer K. et al. // *J Allergy ClinImmunol.*, 2018. – V.142. –

P. 48–53.

53. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2013. – V.131. – P. 1479-1490.
54. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2019. – V.143. – P. 1-11.
55. Blanchard C. // *Current Opinion in Gastroenterology.*, 2015 – V. 31 - Issue 4 – P. 321-327.
56. Blanchard C., Wang N., Stringer K.F. et al. // *J Clin Invest.*, 2006. – V.116. – P. 536-547.
57. Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R. et al. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2007. – V.119. – P. 206-212.
58. Gordon K., Blobel G. // *Biochim Biophys Acta.*, 2008. – V.1782. – P. 197-228.
59. Abonia J.P., Wen T., Stucke E.M. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013. –V.132. –P. 378–386.
60. Kottyan L.C., Rothenberg M.E. // *Mucosal Immunol.*, 2017. – V.10. – P. 580–588.
61. Rothenberg M.E. // *Gastroenterology*, 2015. – V.148. –P. 1143–1157.
62. O’Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S. et al. // *Gastroenterology*, 2018. –V.154. –P. 333–345.
63. Kottyan L.C., Parameswaran S., Weirauch M.T. et al. // *J Allergy Clin Immunol.*, 2020. – V.145. – P. 9–15.
64. Doyle A.D., Masuda M.Y., Kita H., Wright B.L. // *Front Immunol.*, 2020. – V.11. - 603295.
65. Gonsalves N.P., Aceves S.S. // *Reviews and feature article*, 2020. - V.145. - Issue 1. – P. 1-7.

Литература (полное библиографическое описание)

1. Landres R.T., Kuster G.G., Strum W.B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia // *Gastroenterology*, 1978. – V. 74.- P.1298–1301.
2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2018. – Т.28.- №6.- С.84–98.
3. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М. и др. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения // *Доказательная гастроэнтерология*, 2019. – Т. 8.- №1. – С.58–83.
4. Маев И.В., Бусарова Г.А., Андреев Д.Н. *Болезни пищевода*. М.: ГЭОТАР-Медиа,

2019. – 648 с.

5. Spergel J.M., Brown-Whitehom T.F., Beausoleil J.L. et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: Clinical features and prognosis // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2009. – V.48. – P.30–36.
6. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á. et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults // *United EurGastroenterol J.*, 2017. – V.5. – P.335–358.
7. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Диагностика и лечение эозинофильного эзофагита: обзор Европейских рекомендаций 2017 г. // *Consilium Medicum*, 2019. – Т.21. - №8. – С.9-14.
8. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Кайбышева В.О. Эозинофильный эзофагит. Учебное пособие для врачей.—М.:АИСПИРАН;2013.—80с.
9. Будкина Т.Н., Садиков И.С., Макарова С.Г. и др. Эозинофильный эзофагит у детей // *Вопросы современной педиатрии*, 2016. – Т.15. - №3. – С.239–249.
10. Visaggi P., Savarino E., Sciume G. et al. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults // *Therap Adv Gastroenterol.*, 2021. – V.14. - 1756284820980860.
11. Arias A., Perez-Martinez I., Tenias J.M. et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies // *Aliment Pharmacol Ther*, 2016. – V.43. – P.3–15.
12. Lipka S., Keshishian J., Boyce H.W. et al. The natural history of steroid-naïve eosinophilic esophagitis in adults treated with endoscopic dilation and proton pump inhibitor therapy over a mean duration of nearly 14 years // *Gastrointest Endosc.*, 2014. – V.80. – P. 592-598.
13. Vinit C., Dieme A., Courbage S. et al. Eosinophilic esophagitis: Pathophysiology, diagnosis, and management // *Arch Pediatr.*, 2019. – V.26. – P.182-190.
14. Gómez-Aldana A., Jaramillo-Santos M., Delgado A. et al. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment // *World J Gastroenterol.*, 2019. – V.25. – P. 4598–4613.
15. Cianferoni A., Spergel J.M., Muir A. Recent advances in the pathological understanding of eosinophilic esophagitis // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.*, 2015. – V.9. – P.1501–1510.
16. Alexander E.S., Martin L.J., Collins M.H. et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic

esophagitis // *JAllergyClinImmunol.*, 2014. – V.134. – P.1084–1092.

17. Spergel J.M. New genetic links in eosinophilic esophagitis // *GenomeMed.*, 2010. – V.2. – P. 60.
18. Ryu S., Lee K.H., Tizaoui K. Pathogenesis of Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review of the Genetic and Molecular Aspects // *Int J MolSci .*, 2020. – V.21. – P. 7253.
19. Capucilli P., Hill D.A. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications // *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2019. – V.57. – P. 111–127.
20. Davis B.P. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis // *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2018. – V.55. –P.19–42.
21. Lyles J., Rothenberg M. Role of genetics, environment, and their interactions in the pathogenesis of eosinophilic esophagitis // *Curr Opin Immunol.*, 2019. – V.60. – P. 46–53.
22. Matsumoto H. Serum periostin: a novel biomarker for asthma management // *Allergy International.*, 2014. – V. 63. – P. 153-160.
23. Blanchard C., Mingler M.K., McBride M. et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses // *Mucosal Immunol.*, 2008. – V. 1. – P. 289–296.
24. Dellon E.S., Higgins L.L., Beitia R. et al. Prospective assessment of serum periostin as a biomarker for diagnosis and monitoring of eosinophilic oesophagitis // *Alimentary Pharmacol Ther.*, 2016. – V.44. – P. 189–197.
25. Masuoka M., Shiraishi H., Ohta S. et al. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines // *J Clin Invest.*, 2012. – V.122. – P. 2590– 2600.
26. Izuhara K. Periostin in inflammation and allergy // *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017. - V. 74. - P. 4293–4303.
27. Kottyan L.C., Davis B.P., Sherrill J.D. et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease // *Nat Genet.*, 2014. – V.46. – P. 895–900.
28. Sleiman P.M., Wang M.L., Cianferoni A. et al. GWAS identifies four novel eosinophilic esophagitis loci // *Nat Commun.*, 2014. – V.5. – P. 5593.
29. Davis B.P., Stucke E.M., Khorki K.M. et al. Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13-induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment // *J CI Insight.*, 2016. – V.1. – P. 1–11.
30. Litosh V.A., Rochman M., Rymer J.K. et al. Calpain-14 and its association with

- eosinophilic esophagitis // *J Allergy Clin Immunol.*, 2017. – V.139. – P. 1762–1771.
31. Jensen E.T., Kuhl J.T., Martin L.J. et al. Early-life environmental exposures interact with genetic susceptibility variants in pediatric patients with eosinophilic esophagitis // *J Allergy Clin Immunol.*, 2018. – V.141. – P. 632–637.
 32. Munoz-Persy M., Lucendo A.J. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach // *Eur J Pediatr.*, 2018. – V.177. – P. 649-663.
 33. Hill D.A., Dudley J.W., Spergel J.M. The Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Pediatric Patients with IgE-Mediated Food Allergy // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2017. – V.5. – P. 369–375.
 34. Ираклионова Н.С., Туркина С.В., Белан Э.Б. Эозинофильный эзофагит: этиология, патогенез, диагностика, лечение // *Лекарственный вестник*, 2017.- Т.11.- №3. – С. 42-53.
 35. Hirano I., Furuta G.T. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis // *Gastroenterology*, 2020. – V.158. – P. 840-851.
 36. Василевский И.В. Маркеры и формы наследственного предрасположения как основа прогнозирования бронхиальной астмы у детей: Автореф. дисс. доктора мед.наук.- Санкт-Петербург, 1992.- 40 с.
 37. Василевский И.В. Фенотипы гаптоглобина - биологические маркеры бронхиальной астмы // *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*, 2017.- № 1.- С.47 – 59.
 38. Рубан А.П., Василевский И.В., Ростовцев В.Н. Фенотипы бронхиальной астмы у детей по результатам генетико-дисперсионного анализа / *Материалы IX Российского форума с международным участием «Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. Санкт-Петербург - 2015».* - СПб., 2015. - С. 144 – 145.
 39. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ramos M., Spergel J.M. Eosinophilic Esophagitis is a Late Manifestation of the Allergic March // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2018. – V.6. – P. 1528–1533.
 40. Chehade M., Jones S.M., Pesek R.D. et al. Phenotypic characterization of eosinophilic esophagitis in a large multicenter patient population from the Consortium for Food Allergy Research // *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2018. – V.6. – P. 1534-1544.
 41. Shoda T., Wen T., Aceves S.S. et al. Eosinophilic oesophagitis endotype classification by molecular, clinical, and histopathological analyses: a cross-sectional study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 2018. – V.3. – P. 477-488.

42. Atkins D., Furuta G.T., Liacouras C.A., Spergel J.M. Eosinophilic Oesophagitis phenotypes: Ready for primetime? // *Pediatr Allergy Immunol.*, 2017. – V. 28. – P. 312–319.
43. González-Cervera J., Arias A, Redondo-González O. et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2017. – V.118. – P. 582–590.
44. Capucilli P., Cianferoni A., Grundmeier R.W., Spergel J.M. Comparison of comorbid diagnoses in children with and without eosinophilic esophagitis in a large population // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2018. – V.121. – P. 711–716.
45. Leigh L.Y., Spergel J.M. An in-depth characterization of a large cohort of adult patients with eosinophilic esophagitis // *Ann Allergy, Asthma Immunol.*, 2019. – V.122. – P. 65–72.
46. Hill D.A., Spergel J.M. Is eosinophilic esophagitis a member of the atopic march? // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2018. – V.120. – P. 113-114.
47. Zdanowicz K., Kucharska M., Sobaniec-Lotowska M.E. et al. Eosinophilic Esophagitis in Children in North-Eastern Poland. // *J Clin Med.*, 2020. – V. 9. – P. 3869.
48. Wilson J.M., Li R., McGowan E.C. The Role of Food Allergy in Eosinophilic Esophagitis // *J Asthma Allergy*, 2020. – V.13. –P. 679–688.
49. Ruffner M.A., Cianferoni A. Phenotypes and endotypes in eosinophilic esophagitis // *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2020. –V.124. – P. 233-239.
50. Chan T.T., Avinashi V., Ko H.H., Goldman R.D. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children // *Can Fam Physician.*, 2015. – V.61. – P. 687–690.
51. Noel R.J., Putnam P.E., Rothenberg M.E. Eosinophilic esophagitis // *N Engl J Med.*, 2004. – V.351. – P. 940–941.
52. Spergel J.M., Aceves S.S., Kliewer K. et al. New developments in patients with eosinophilic gastrointestinal diseases // *J Allergy ClinImmunol.*, 2018. – V.142. – P. 48–53.
53. Akdis C.A., Bachert C., Cingi C. et al. Endotypes and phenotypes of chronic rhinosinusitis: a PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology // *J Allergy ClinImmunol.*, 2013. – V.131. – P. 1479-1490.
54. Czarnowicki T., He H., Krueger J.G., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics // *J Allergy ClinImmunol.*, 2019. – V.143. –

P. 1-11.

55. Blanchard C. Molecular pathogenesis of eosinophilic esophagitis // *Current Opinion in Gastroenterology.*, 2015 – V. 31 - Issue 4 – P. 321-327.
56. Blanchard C., Wang N., Stringer K.F. et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis // *J Clin Invest.*, 2006. – V.116. – P. 536-547.
57. Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R. et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis // *J Allergy Clin Immunol.*, 2007. – V.119. – P. 206-212.
58. Gordon K., Blobel G. Role of transforming growth factor-beta superfamily signaling pathways in human disease // *Biochim Biophys Acta.*, 2008. – V.1782. – P. 197-228.
59. Abonia J.P., Wen T., Stucke E.M. et al. High prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with inherited connective tissue disorders // *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013. – V.132. –P. 378–386.
60. Kottyan L.C., Rothenberg M.E. Genetics of eosinophilic esophagitis // *Mucosal Immunol.*, 2017. – V.10. – P. 580–588.
61. Rothenberg M.E. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology*, 2015. – V.148. –P. 1143–1157.
62. O’Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S. et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis // *Gastroenterology*, 2018. –V.154. –P. 333–345.
63. Kottyan L.C., Parameswaran S., Weirauch M.T. et al. The Genetic Etiology of Eosinophilic Esophagitis // *J Allergy Clin Immunol.*, 2020. – V.145. – P. 9–15.
64. Doyle A.D., Masuda M.Y., Kita H., Wright B.L. Eosinophils in Eosinophilic Esophagitis: The Road to Fibrostenosis is Paved With Good Intentions // *Front Immunol.*, 2020. – V.11. - 603295.
65. Gonsalves N.P., Aceves S.S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis // *Reviews and feature article*, 2020. - V.145. - Issue 1. – P. 1-7.

Сведения об авторе:

Василевский Игорь Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Белорусского государственного медицинского университета, академик Республиканского НО аллергологов и иммунологов, академик Белорусской академии экологической антропологии, автор свыше 730 научных публикаций.

220040, г.Минск, ул. Некрасова дом 27 кв. 153. Тел. А1 (29)-689-09-10.

E-mail: igor.vasilevski@mail.ru