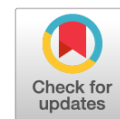


DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16994>

Биомаркеры T2-воспаления в диагностике и мониторинге эозинофильного эзофагита у детей

С.С. Вязанкина¹, С.Г. Макарова¹, М.М. Лохматов^{1,2}, Н.Н. Мурашкин¹⁻³, Т.Н. Будкина¹, Е.Л. Семикина¹, М.А. Сновская¹, О.В. Курбатова¹, А.А. Жужула¹, А.П. Фисенко¹, О.А. Ерешко¹, В.М. Иванова¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Россия;

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Эозинофильный эзофагит представляет собой иммуноопосредованное заболевание, связанное с активацией T2-воспаления в тканях пищевода. Для мониторинга активности эозинофильного эзофагита у детей требуются инвазивные диагностические методы с применением общей анестезии. Исследование биомаркеров T2-воспаления не является общепринятым методом диагностики, однако может оказаться информативным и более доступным способом динамического контроля активности заболевания у детей.

Цель исследования — сравнительная оценка уровней сывороточных маркеров T2-воспаления у детей с эозинофильным эзофагитом и другими T2-ассоциированными заболеваниями и определение потенциала данных биомаркеров для мониторинга течения эозинофильного эзофагита.

Методы. В одномоментное одноцентровое обсервационное исследование включены пациенты с эозинофильным эзофагитом и другими T2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита в возрасте 1–17 лет. Всем пациентам проведены клинично-лабораторные исследования, эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода. Активность эозинофильного эзофагита оценивали с помощью индекса I-SEE. Методом иммуноферментного анализа в сыворотках крови определяли концентрации цитокинов, участвующих в T2-типе иммунного ответа.

Результаты. В исследование включены 80 пациентов: 40 — с эозинофильным эзофагитом; в контрольную группу вошли 40 детей с другими T2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита. Пациенты мужского пола статистически значимо преобладали в группе с эозинофильным эзофагитом ($p = 0,004$). Пищевая аллергия, опосредованная и не опосредованная иммуноглобулином E, статистически значимо чаще встречалась у пациентов с эозинофильным эзофагитом ($p = 0,003$ и $p = 0,002$ соответственно). Уровни интерлейкинов 4 и 13 были статистически значимо выше в контрольной группе ($p < 0,001$), однако после разделения пациентов с эозинофильным эзофагитом на подгруппы по степени активности заболевания у больных с низкой активностью уровни интерлейкинов 4, 13 и эотаксина-3 были статистически значимо ниже ($p < 0,001$), уровень эозинофильной пероксидазы — статистически значимо выше, чем в контрольной группе и у пациентов с более высокой активностью заболевания ($p = 0,045$ и $p = 0,030$ соответственно). Все пациенты с эозинофильным эзофагитом, осложненным стенозом пищевода, имели ≥ 15 баллов по I-SEE. Уровень интерлейкина 33 у пациентов со стенозом пищевода был статистически значимо выше, чем у пациентов без него ($p < 0,001$).

Заключение. Сывороточные маркеры T2-воспаления продемонстрировали статистическую значимость в отношении активности и тяжести течения эозинофильного эзофагита. Полученные результаты подчеркивают высокий потенциал использования данных биомаркеров как малоинвазивного метода для динамического контроля активности заболевания, открывая новые возможности для персонализированного подхода к лечению эозинофильного эзофагита у детей.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит; дети; T2-воспаление; сывороточный маркер; хемокин; эзофагогастродуоденоскопия.

Как цитировать: Вязанкина С.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М., Мурашкин Н.Н., Будкина Т.Н., Семикина Е.Л., Сновская М.А., Курбатова О.В., Жужула А.А., Фисенко А.П., Ерешко О.А., Иванова В.М. Биомаркеры T2-воспаления в диагностике и мониторинге эозинофильного эзофагита у детей. Российский аллергологический журнал. 2025. Т. 22, № 2. С. 122–134. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16994>

Рукопись получена: 21.01.2025 Рукопись одобрена: 18.03.2025 Опубликовано online: 04.04.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16994>

Biomarkers of T2 inflammation in the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis in children

Svetlana S. Vyazankina¹, Svetlana G. Makarova¹, Maksim M. Lokhmatov^{1, 2}, Nikolay N. Murashkin¹⁻³, Tatyana N. Budkina¹, Elena L. Semikina¹, Marina A. Snovskaya¹, Olga V. Kurbatova¹, Anastasia A. Zhuzhula¹, Andrey P. Fisenko¹, Oksana A. Ereshko¹, Valeriya M. Ivanova¹

¹ National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Abstract

BACKGROUND: Eosinophilic esophagitis is an immune-mediated disease associated with activation of T2 inflammation in esophageal tissues. Monitoring eosinophilic esophagitis activity in children requires invasive diagnostic methods using general anesthesia. The study of T2 inflammatory biomarkers is currently not a generally accepted diagnostic method but may be an informative and more accessible way to monitor eosinophilic esophagitis in children over time.

AIM: Comparative assessment of serum markers of T2 inflammation in children with eosinophilic esophagitis and other T2-associated diseases and determination of the potential of these biomarkers for monitoring the course of eosinophilic esophagitis.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, single-center comparative study included patients with eosinophilic esophagitis and other T2-associated diseases without eosinophilic esophagitis aged under 18 years. All patients underwent clinical and laboratory tests, esophagogastroduodenoscopy with morphological examination of esophageal mucosa biopsy specimens. Eosinophilic esophagitis activity was assessed using the I-SEE index. The concentrations of cytokines involved in the T2 type immune response were determined in blood serum using enzyme immunoassay.

RESULTS: The study included 80 patients: 40 patients with eosinophilic esophagitis, the comparison group included 40 children with other T2-associated diseases without eosinophilic esophagitis. Male patients were statistically significantly more common in the eosinophilic esophagitis group ($p = 0.004$). Immunoglobulin E- and non-immunoglobulin E-mediated food allergy were statistically significantly more common in patients with eosinophilic esophagitis ($p = 0.003$ and $p = 0.002$, respectively). The levels of interleukin 4 and 13 were statistically significantly higher in the comparison group ($p < 0.001$). However, after dividing patients with eosinophilic esophagitis into subgroups by the degree of disease activity, in patients with low eosinophilic esophagitis activity, the level of interleukin 4, 13 and eotaxin-3 was statistically significantly lower ($p < 0.001$). The level of eosinophil peroxidase was statistically significantly higher than in the comparison group and in patients with higher eosinophilic esophagitis activity and ($p = 0.045$ and $p = 0.030$, respectively). All patients with eosinophilic esophagitis complicated by esophageal stenosis had 15 or more points on I-SEE. The level of interleukin 33 in patients with esophageal stenosis was statistically significantly higher than in patients without stenosis ($p < 0.001$).

CONCLUSION: Biomarkers of T2 inflammation demonstrated statistical significance in relation to the activity and severity of eosinophilic esophagitis. The obtained results highlight the high potential of using these biomarkers as a minimally invasive method for dynamic monitoring of disease activity, opening up new possibilities for a personalized approach to the treatment of eosinophilic esophagitis in children.

Keywords: eosinophilic esophagitis; children; blood serum; T2 inflammation; chemokine; esophagogastroduodenoscopy.

To cite this article: Vyazankina SS, Makarova SG, Lokhmatov MM, Murashkin NN, Budkina TN, Semikina EL, Snovskaya MA, Kurbatova OV, Zhuzhula AA, Fisenko AP, Ereshko OA, Ivanova VM. Biomarkers of T2 inflammation in the diagnosis and monitoring of eosinophilic esophagitis in children. *Russian Journal of Allergy*. 2025;22(2):122–134. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16994>

Submitted: 21.01.2025 Accepted: 18.03.2025 Published online: 04.04.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International license

Обоснование

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся эозинофильной инфильтрацией тканей и прогрессированием структурных изменений в тканях пищевода при длительно текущем активном воспалении [1–3].

Установлено, что ключевую роль в патогенезе ЭоЭ играют иммунологические реакции, обусловленные активацией Т-хелперов 2-го типа (Th2). Увеличение уровня Т2-цитокинов приводит к активации эозинофильного воспаления и дальнейшему ремоделированию тканей пищевода. В контексте барьерной теории это заболевание также связано с нарушением барьерной функции эпителия пищевода, что способствует повышенной проницаемости аллергенов и других микрочастиц, проникающих в пищевод из внешней среды [4, 5].

В настоящее время изучается роль цитокинов в патогенезе ЭоЭ. Интерлейкин (IL) 33 является алармином, обладающим сходством с фактором роста фибробластов, который активирует широкий спектр иммунных клеток: эозинофилов, тучных клеток, базофилов и врожденных лимфоидных клеток 2-го типа. IL-4 является важным регулятором, способствующим дифференцировке наивных Th0-лимфоцитов в Th2-клетки. Он активирует В-лимфоциты, что приводит к переключению изотипов тяжелых цепей иммуноглобулинов (Ig) и синтезу IgE, а также усиливает эозинофильную инфильтрацию и воспаление в пищеводе. IL-5 стимулирует активацию и увеличивает продолжительность жизни эозинофилов. Он способствует их миграции в ткани, что приводит к увеличению числа эозинофилов в слизистой оболочке (СО) пищевода и усугубляет воспалительный процесс. IL-13 имеет сходные функции с IL-4 и способствует развитию фиброза в тканях, стимулируя ангионеогенез и отложение коллагена в тканях пищевода, что впоследствии приводит к структурным изменениям в тканях пищевода [6].

Белки цитоплазматических гранул эозинофилов, эозинофильный катионный белок (ЕСР), эозинофильная пероксидаза (ЕРХ) и основной белок эозинофилов (МВР) высвобождаются путем дегрануляции эозинофилов и вызывают повреждение тканей, что, в свою очередь, также приводит к ремоделированию тканей и развитию фиброза [7, 8].

Галектин-10 (CLA) является хемокином, который помогает направлять Т-лимфоциты к местам воспаления. В контексте ЭоЭ CLA способствует миграции Т-клеток в СО пищевода. Зотаксин-3 (MIP4a) является хемокином, который стимулирует миграцию моноцитов и тучных клеток к месту воспаления, способствуя усилению воспалительного ответа при ЭоЭ [9, 10].

Для установления диагноза ЭоЭ необходимо выявление не менее 15 эозинофилов в поле зрения при большом

увеличении хотя бы в 1 биоптате СО пищевода, а также наличие клинических симптомов дисфагии и исключение других заболеваний, связанных с эозинофильной инфильтрацией СО пищевода. Данные критерии являются обязательными как для диагностики заболевания, так и для мониторинга его активности и оценки эффективности проводимой терапии [1–3].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором не менее 6 образцов СО пищевода для дальнейшей гистологической оценки является единственным золотым стандартом в диагностике ЭоЭ. Однако ввиду инвазивности и необходимости применения общей анестезии при проведении исследования у детей данный метод может быть ограничен, что затрудняет своевременный динамический контроль за состоянием пациента [11].

В ответ на актуальные клинические потребности в малоинвазивной диагностике ЭоЭ разрабатываются альтернативные методы динамического наблюдения, которые в то же время направлены на персонализацию подходов к управлению ЭоЭ [12]. Среди данных методов перспективным является исследование сывороточных маркеров ЭоЭ для оценки активности заболевания, однако в настоящий момент не выявлено ни одного биомаркера ЭоЭ, обладающего достаточной клинической чувствительностью и специфичностью [2, 13]. Данная проблема обусловлена частым сочетанием ЭоЭ с другими Т2-ассоциированными заболеваниями, такими как atopический дерматит (АтД), бронхиальная астма (БА), IgE-опосредованная пищевая аллергия (ПА) и аллергический ринит (АР) [14]. ЭоЭ рассматривается как позднее проявление atopического марша — естественного прогрессирования atopических заболеваний с течением времени, при этом БА и АтД являются наиболее распространенными сопутствующими atopическими заболеваниями, коморбидными с ЭоЭ [15]. Тем не менее исследований с изучением уровней биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с ЭоЭ по сравнению с пациентами с другими atopическими заболеваниями ранее не проводилось.

Цель исследования — сравнительная оценка уровней сывороточных биомаркеров Т2-воспаления у пациентов детского возраста с ЭоЭ и пациентов с другими Т2-ассоциированными заболеваниями и определение возможности применения данных биомаркеров в диагностике, мониторинге и прогнозировании течения ЭоЭ.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое контролируемое одномоментное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: детский возраст (1–17 лет) и предоставление подписанного информированного согласия пациентом или его представителями. Критерии включения для группы с ЭоЭ основывались на диагнозе ЭоЭ, установленном в соответствии с международными рекомендациями BSPGHAN 2022 г. и проектом российских клинических рекомендаций на основании результатов клинического осмотра, ЭГДС и морфологического анализа биоптатов СО пищевода: наличия симптомов дисфагии, эндоскопических признаков ЭоЭ и 15 и более эозинофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$ ($\sim 0,3 \text{ мм}^2$) хотя бы в 1 биоптате СО пищевода [1, 3]. Критерии включения для контрольной группы: наличие atopических заболеваний (АтД, БА, АР и/или ПА) и отсутствие диагноза ЭоЭ, которое подтверждалось после проведения ЭГДС и гистологического исследования биоптатов СО пищевода.

Критерии не включения: другие причины эозинофилии пищевода, связанные со следующими заболеваниями: гиперэозинофильный синдром, синдром Чарджа–Стросс, другие эозинофильные поражения желудочно-кишечного тракта; отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем, низкая комплаентность.

Критерии исключения: желание пациента/его родителей или законных представителей прекратить участие в исследовании. Также исключались пациенты, которые в течение проведения исследования получали лечение иммуносупрессивными или генно-инженерными иммунобиологическими препаратами.

Условия проведения

Исследование проведено на базе многопрофильного педиатрического стационара НМИЦ здоровья детей.

Продолжительность исследования

В исследование включены пациенты, наблюдавшиеся в многопрофильном педиатрическом стационаре в период с 01.08.2023 по 31.03.2024.

Описание медицинского вмешательства

Проанализированы клиничко-anamnestические данные 80 пациентов: возраст, пол, сопутствующие Т2-ассоциированные заболевания (АтД, БА, АР, ПА), наличие симптомов дисфагии.

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсиями СО пищевода выполнена с использованием видеоэндоскопической системы EPX-2500 Fujifilm (Япония) и гастроскопов EG-760R (диаметр 9,2 мм), 530NW (диаметр 5,8 мм), а также видеоэндоскопической системы Olympus EVIS EXERA III (Япония) с гастроскопами GIF-H190 (диаметр 9,2 мм), GIF-H180 (диаметр 8,8 мм) и GIF-XP170N (диаметр 5,8 мм). В большинстве случаев исследование проводили под общей анестезией.

Для оценки эндоскопических признаков ЭоЭ использовали валидированную шкалу EREFS. Каждому пациенту выполнено 6 биопсий СО пищевода (по 2 из каждой трети), а также при первичной ЭГДС биопсия СО двенадцатиперстной кишки и желудка для исключения гастроинтестинальной эозинофилии. Пиковое число эозинофилов в полученных биоптатах СО высчитывали в поле зрения при большом увеличении ($\times 400$), стандартный размер $\sim 0,3 \text{ мм}^2$ [1, 3]. Наличие стеноза пищевода также фиксировали в карте пациента.

У каждого участника исследования перед проведением ЭГДС был взят образец венозной крови объемом 2 мл в вакуумную пробирку с активатором свертывания. После центрифугирования (1500 об/мин; 15 мин) полученную сыворотку хранили при температуре -70°C до проведения анализа. Количественное определение уровней биомаркеров проводили с помощью иммуноферментного анализа: IL-4 — с помощью набора реагентов («Вектор-Бест», Россия); IL-5, IL-13, IL-33 — ELISA Kit RayBio (США); ECP — ELISA Kit (Aviscera Bioscience, США); EPX, MBP, CLA, MIP4a — ELISA Kit (Cloud-Clone, США).

Всем пациентам с установленным диагнозом ЭоЭ на основании результатов клиничко-инструментального обследования проведена оценка тяжести заболевания по индексу I-SEE [16]. Всем пациентам данной группы назначено лечение в соответствии с актуальными на момент проведения исследования клиническими рекомендациями (ESPGHAN 2014 г., BSPGHAN 2022 г., проект клинических рекомендаций «Эозинофильный эзофагит», 2022 г.): ингибиторы протонной помпы, топические кортикостероиды, элиминационная диета [1, 3, 17].

Все пациенты группы контроля с АтД получали наружную противовоспалительную терапию топическими глюкокортикостероидами, пациенты с БА — соответствующую тяжесть заболевания базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, пациенты с АР при обострении состояния — интраназальными глюкокортикостероидами. Прием системных глюкокортикостероидов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов в период проведения исследования пациенты не осуществляли.

Основной исход исследования

Описаны клиничко-anamnestические характеристики когорты пациентов. Проведен сравнительный анализ биомаркеров Т2-воспаления у пациентов в выделенных группах.

Дополнительные исходы исследования

Проведен анализ корреляционных взаимосвязей биомаркеров Т2-воспаления в группе пациентов с ЭоЭ.

Анализ в подгруппах

По результатам ЭГДС и морфологического исследования биоптатов пищевода пациенты разделены на 2 группы в зависимости от наличия ЭоЭ. Пациенты с наличием

симптомов дисфагии, эндоскопическими признаками ЭоЭ, не менее 15 эозинофилов/0,3 мм² в образцах биопсии, составили группу пациентов с ЭоЭ (группа 1; $n = 40$). В группу контроля вошли пациенты с другими Т2-ассоциированными заболеваниями (АтД, БА, АР и/или ПА) с неподтвержденным по результатам клинко-инструментальной диагностики диагнозом ЭоЭ (группа 2; $n = 40$).

С учетом возможной гетерогенности показателей сывороточных биомаркеров в зависимости от тяжести течения ЭоЭ пациенты в группе 1 разделены на 2 подгруппы в зависимости от суммарного балла по индексу I-SEE: в подгруппу 1А с легким течением ЭоЭ вошли пациенты с суммарным баллом 1–6 ($n = 20$); в подгруппу 1В — с суммарным баллом ≥ 7 ($n = 20$).

Также пациенты с ЭоЭ разделены на 2 подгруппы в зависимости от наличия стеноза пищевода. Пациенты, чей пищевод был свободно проходим для эндоскопа диаметром 9,2 мм, вошли в подгруппу без стеноза пищевода ($n = 33$); остальные пациенты вошли в группу со стенозом пищевода ($n = 7$). Наличие стеноза также подтверждали при проведении рентгенографии пищевода с контрастированием.

Методы регистрации исходов

Для оценки эндоскопических признаков ЭоЭ использовали валидированную шкалу EREFS, сумма баллов которой отражает такие признаки, как отек, кольца, экссудат, борозды и стриктуры пищевода. Значения шкалы варьируют от 0 (отсутствие эндоскопических признаков ЭоЭ) до 10 баллов (осложненное течение ЭоЭ с развитием стриктур) [18].

Морфологическое исследование для оценки пикового числа эозинофилов в полученных биоптатах осуществляли в патолого-анатомическом отделении. Гистологические препараты окрашивали с использованием гематоксилина и эозина, а также по методу Романовского–Гимза. Кроме того, применяли окраску по Массону для диагностики субэпителиального фиброза.

Индекс I-SEE предназначен для оценки клинической тяжести ЭоЭ. Баллы 1–6 указывали на легкую форму заболевания, 7–14 — на умеренно-тяжелую, ≥ 15 — на тяжелую форму ЭоЭ [16].

Образцы сыворотки пациентов проанализированы партиями с однократным размораживанием методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов: диапазон обнаружения для IL-4 — 0–100 пг/мл; IL-5 — 2–2000 пг/мл; IL-13 — 0,15–40 пг/мл; IL-33 — 2–500 пг/мл; ECP — 9,75–1250 пг/мл; EPX — 1,25–80 нг/мл; MBP — 3,12–200 нг/мл; CLA — 0,312–20 нг/мл; MIP4a — 15,6–1000 пг/мл.

Этическая экспертиза

Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом НМИЦ здоровья детей (выписка из протокола № 7 от 14.07.2023).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Объем выборки предварительно не рассчитывали.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проведена с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Для оценки нормальности распределения применяли критерий Шапиро–Уилка. Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные представлены медианами, верхними и нижними квартилями (Q_1 ; Q_3) и минимальными и максимальными значениями. Различия между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Оценка качественных данных проведена с использованием критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

Общее число проведенных ЭГДС с августа 2023 г. по март 2024 г. составило 9986. У 40 пациентов установлен диагноз ЭоЭ (группа 1), что составило 1 случай на 250 исследований (0,4% от выполненных ЭГДС). Методом парных точек проводился набор пациентов с аллергическими заболеваниями без ЭоЭ. В группу контроля (группа 2) вошли 40 человек. Основные характеристики пациентов в обеих группах представлены в табл. 1.

Средний возраст пациентов группы 1 составил 12,47 года (7,41; 14,6; диапазон 1,83–17,95); группы 2 — 10,68 года (6,54; 13,55; диапазон 4,37–17,88). Отмечались статистически значимые различия в отношении пациентов мужского пола в группе 1, которые составляли 77,5% общего числа пациентов группы; в группе 2 распределение полов было примерно одинаковым: число пациентов мужского пола составило 57,5% ($p = 0,004$).

Сопутствующие аллергические заболевания в группе 1 зарегистрированы у 36 (90%) пациентов: 27 (67,5%) пациентов — с АтД, 33 (82,5%) — с АР, 12 (30%) — с БА. В группе 2 у 36 (90%) пациентов выявлен АтД, у 29 (72,5%) — АР, у 17 (42,5%) — БА.

В группе 1 отмечалось статистически значимое большинство пациентов с ПА: у 31 (77,5%) ребенка с ЭоЭ диагностирована IgE-опосредованная ПА, в то время как в группе 2 она выявлена всего у 22 (55%) детей ($p = 0,003$). Не-IgE-опосредованная ПА в группе 1 установлена у 7 (17,5%) детей, в то время как в контрольной группе — всего у 3 (7,5%) пациентов ($p = 0,002$).

У пациентов с ЭоЭ суммарный балл по шкале EREFS и медиана пикового числа эозинофилов/0,3 мм² были ожидаемо статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p = 0,001$).

Таблица 1. Характеристики пациентов с эозинофильным эзофагитом (группа 1) и T2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита (группа 2)**Table 1.** Characteristics of the patients with eosinophilic esophagitis (group 1) and T2-associated diseases without eosinophilic esophagitis (group 2)

Показатель Characteristic	Группа 1 (n = 40) Group 1 (n = 40)	Группа 2 (n = 40) Group 2 (n = 40)	p
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	12,47 (1,83–17,95)	10,68 (4,37–17,88)	0,480
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	31 (77,5)	23 (57,5)	0,004
Аллергические заболевания, n (%): Allergic diseases, n (%):			
атопический дерматит atopic dermatitis	36 (90)	40 (100)	0,212
бронхиальная астма bronchial asthma	27 (67,5)	36 (90)	0,066
аллергический ринит allergic rhinitis	12 (30)	17 (42,5)	0,172
пищевая аллергия: food allergy:	33 (82,5)	29 (72,5)	0,312
опосредованная иммуноглобулином E immunoglobulin E-mediated	31 (77,5)	22 (55)	0,003
не опосредованная иммуноглобулином E non-immunoglobulin E-mediated	7 (17,5)	3 (7,5)	0,002
Медиана суммарного балла по шкале EREFS (диапазон) Median total score per the EREFS scale (range)	4 (0–9)	0 (0–2)	0,001
Медиана пикового числа эозинофилов/0,3 мм ² (диапазон) Median peak eosinophil count/0.3 mm ² (range)	36 (0–120)	0 (0–9)	0,001

Основные результаты исследования

Оценка концентрации биомаркеров T2-воспаления в сыворотке крови позволила выявить маркеры, которые могли бы предсказать диагноз заболевания. Медианные концентрации, определенные при диагностике биомаркеров в группе пациентов с ЭоЭ, представлены в табл. 2.

Статистически значимо более высокая концентрация IL-4 и IL-13 отмечена у пациентов группы 2 ($p < 0,001$) (рис. 1). Также более высокий уровень MIP4a наблюдался у пациентов группы 2, где разница была близка к статистической значимости ($p = 0,07$).

Таблица 2. Медианные концентрации биомаркеров T2-воспаления в группе пациентов с эозинофильным эзофагитом (группа 1) и контрольной группе (группа 2)**Table 2.** Median concentrations of T2 inflammation biomarkers in the eosinophilic esophagitis group (group 1) of patients and in the comparison group (group 2)

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 40) Group 1 (n = 40)			Группа 2 (n = 40) Group 2 (n = 40)			p
	Медиана Median	Q1–Q3 (95 % ДИ) Q1–Q3 (95 % CI)	Min–max	Медиана Median	Q1–Q3 (95 % ДИ) Q1–Q3 (95 % CI)	Min–max	
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	3,9	1,7–6,8	0,0–11,7	10,5	9,04–11,8	5,7–14,6	0,000
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	16,1	13,4–18,7	0,0–939,7	18,7	13,4–21,2	3,2–34,5	0,096
IL-13, пг/мл IL-13, pg/mL	0,4	0,6–0,5	0,22–11,8	0,6	0,5–0,9	0,4–10,9	0,001
IL-33, пг/мл IL-13, pg/mL	384,6	49,4–1873,9	7,7–2500	220,4	42,7–629,5	7,2–2500	0,214
ЕСР, пг/мл ECP, pg/mL	19 189,6	13 461–45 157,6	6816,6–200 000	28192,8	17052,8–41480	5323,7–200 000	0,374
EPX, нг/мл EPX, ng/mL	978,1	852,8–1164,2	608–2553,2	893,8	688,1–1161	277,9–1934,5	0,107

Окончание **Таблицы 2.**End of **Table 2.**

Показатель Parameter	Группа 1 (n = 40) Group 1 (n = 40)			Группа 2 (n = 40) Group 2 (n = 40)			p
	Медиана Median	Q1–Q3 (95 % ДИ) Q1–Q3 (95 % CI)	Min–max	Медиана Median	Q1–Q3 (95 % ДИ) Q1–Q3 (95 % CI)	Min–max	
MBP, нг/мл MBP, ng/mL	314,9	260,9–361,5	85,9–474,9	285,1	252,7–325,9	10–357,8	0,088
CLA, нг/мл CLA, ng/mL	0	0,0–0,03	0–1,1	0	0,0–0,2	0,0–7,5	0,607
MIP4a, пг/мл MIP4a, pg/mL	242,98	168,2–361,3	83,9–566,4	299,4	244,4–385,4	133,5–908,5	0,066

Примечание. ДИ — доверительный интервал; IL — интерлейкин; ECP — эозинофильный катионный белок; EPX — эозинофильная пероксидаза; MBP — основной белок эозинофилов; CLA — галектин-10; MIP4a — эотаксин-3.

Note. CI — confidence interval; IL — interleukin; ECP — eosinophil cationic protein; EPX — eosinophil peroxidase; MBP — eosinophil basic protein; CLA — galectin-10; MIP4a — eotaxin-3.

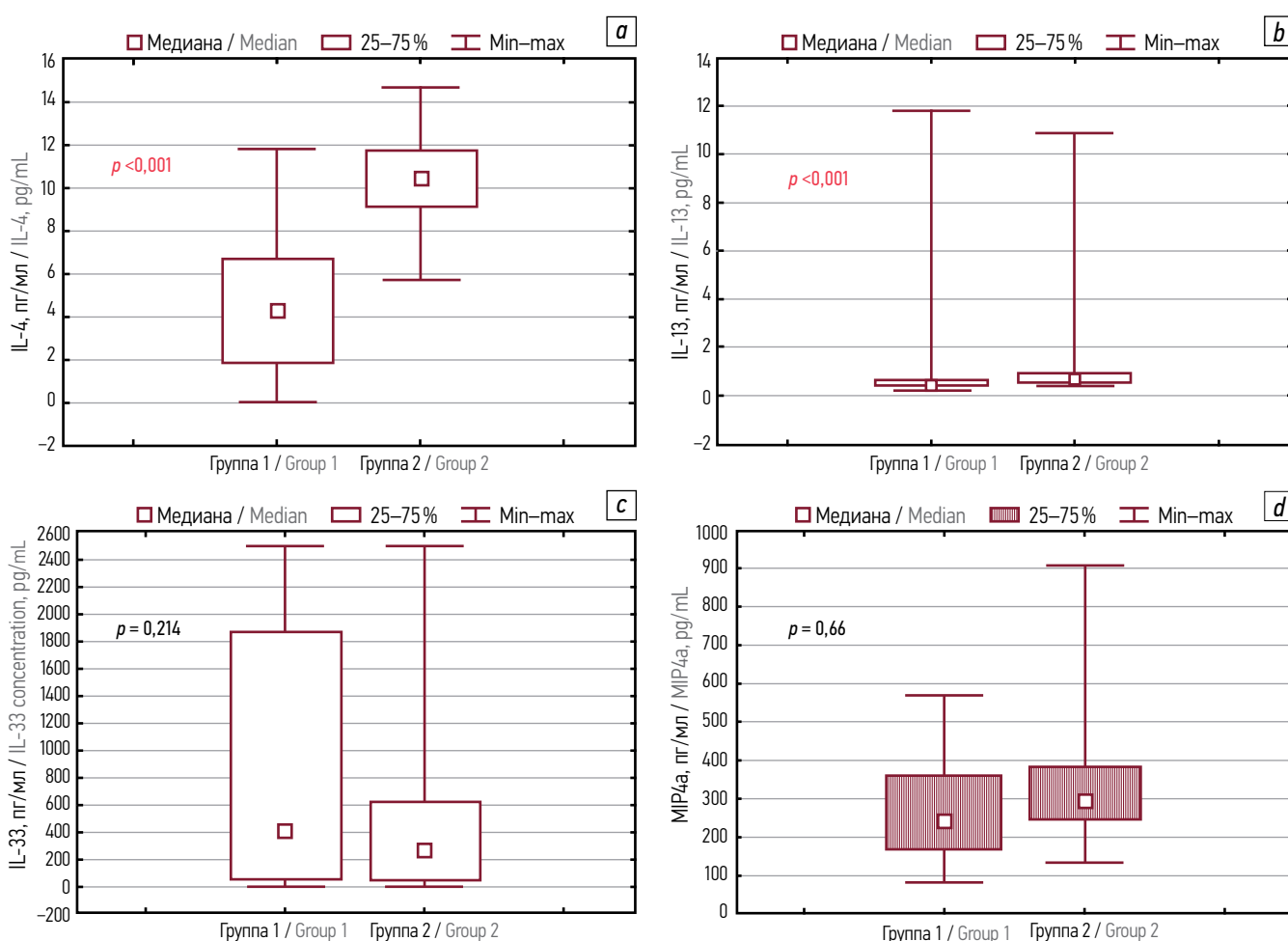


Рис. 1. Результаты сравнения концентрации сывороточных биомаркеров между группой пациентов с эозинофильным эзофагитом (группа 1) и контрольной группой (группа 2): **a** — интерлейкин-4 (IL-4); **b** — интерлейкин-13 (IL-13); **c** — интерлейкин-33 (IL-33); **d** — эотаксин-3 (MIP4a). Статистическую значимость оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Fig. 1. Comparison of serum biomarker concentration between the eosinophilic esophagitis patient group (group 1) and the comparison group (group 2): **a** — interleukin-4 (IL-4); **b** — interleukin-13 (IL-13); **c** — interleukin-33 (IL-33); **d** — eotaxin-3 (MIP4a). Statistical significance was assessed using the Mann–Whitney U test.

Дополнительные результаты исследования

Результаты сравнения уровней сывороточных биомаркеров в обеих подгруппах (1А и 1В) с группой 2 приведены в табл. 3.

Уровни IL-4 и IL-13 в сыворотке крови были статистически значимо выше у пациентов группы 2, чем у пациентов с ЭОЭ в подгруппах 1А и 1В; наименьшие уровни данных цитокинов отмечались в подгруппе 1А ($p < 0,001$) (рис. 2).

Уровень MIP4a в сыворотке крови был также статистически значимо ниже в подгруппе 1А ($p = 0,022$) по сравнению с группой 2; такая же тенденция, но без статистической значимости, отмечалась и в отношении ECP ($p = 0,102$). В то же время в подгруппе 1А уровень EPX был статистически значимо выше, чем в подгруппе 1В ($p = 0,045$) и группе 2 ($p = 0,030$). Уровень MBP также был выше в подгруппе 1А по сравнению с подгруппой 1В, различия близки к статистической значимости ($p = 0,075$).

Таблица 3. Концентрация биомаркеров Т2-воспаления в зависимости от активности эозинофильного эзофагита, медиана (Q_1 ; Q_3); диапазон

Table 3. Concentration of T2 inflammation biomarkers depending on eosinophilic esophagitis activity, median (Q_1 ; Q_3); range

Показатель Parameter	Группа 1А (n = 20) Group 1А (n = 20)	Группа 1В (n = 20) Group 1В (n = 20)	Группа 2 (n = 40) Group 2 (n = 40)	p1А–1В	p1А–2	p1В–2
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	1,8 (1,4; 4,0); 0,0–5,9	6,8 (3,7; 7,9); 0,1–11,7	10,5 (8,9; 11,9); 5,7–14,6	<0,001	<0,001	<0,001
IL-5, пг/мл IL-5, pg/mL	16,1 (13,4; 18,7); 0,0–23,6	16,1 (7,9; 18,7); 0–939,7	18,7 (13,4; 21,2); 3,2–34,5	0,631	0,103	0,260
IL-13, пг/мл IL-13, pg/mL	0,4 (0,4; 0,5); 0,3–1,6	0,5 (0,3; 0,5); 0,2–11,8	0,6 (0,5; 0,9); 0,4–10,9	0,532	0,002	<0,001
IL-33, пг/мл IL-33, pg/mL	456,9 (36,6; 1862,5); 8,2–2500,0	347,2 (51,4; 1886,3); 7,7–2500,0	220,4 (36,1; 681,1); 7,2–2500,0	0,892	0,406	0,233
ECP, пг/мл ECP, pg/mL	16 065,0 (10 382,7; 39 240,0); 6816,7–200 000,0	26 137,6 (14 633,8; 24 878,0); 7906,4–200 000,0	28 192,8 (16 981,6; 41 814,0); 5323,7–200 000,0	0,141	0,857	0,102
EPX, нг/мл EPX, ng/mL	1081,7 (918,7; 1207,9); 734,4–1988,5	910,6 (733,5; 1102,2); 608,0–2553,2	893,8 (687,3; 1169,3); 277,9–1934,5	0,045	0,649	0,030
MBP, нг/мл MBP, ng/mL	316,8 (277,7; 359,4); 153,4–453,7	299,7 (246,2; 364,3); 85,9–474,9	285,1 (250,5; 326,7); 10,0–357,7	0,715	0,319	0,075
CLA, нг/мл CLA, ng/mL	0 (0; 0,2); 0,0–1,1	0 (0; 0,03); 0,0–1,14	0 (0; 0,2); 0,0–7,5	0,606	0,433	0,805
MIP4a, пг/мл MIP4a, pg/mL	192,9 (153,2; 327,8); 84,7–153,2	282,4 (179,8; 464,2); 83,9–566,4	299,4 (242,3; 386,3); 133,5–908,5	0,185	0,485	0,022

Примечание. IL — интерлейкин; ECP — эозинофильный катионный белок; EPX — эозинофильная пероксидаза; MBP — основной белок эозинофилов; CLA — галектин-10; MIP4a — зотаксин-3.

Note. IL — interleukin; ECP — eosinophil cationic protein; EPX — eosinophil peroxidase; MBP — eosinophil basic protein; CLA — galectin-10; MIP4a — eotaxin-3.

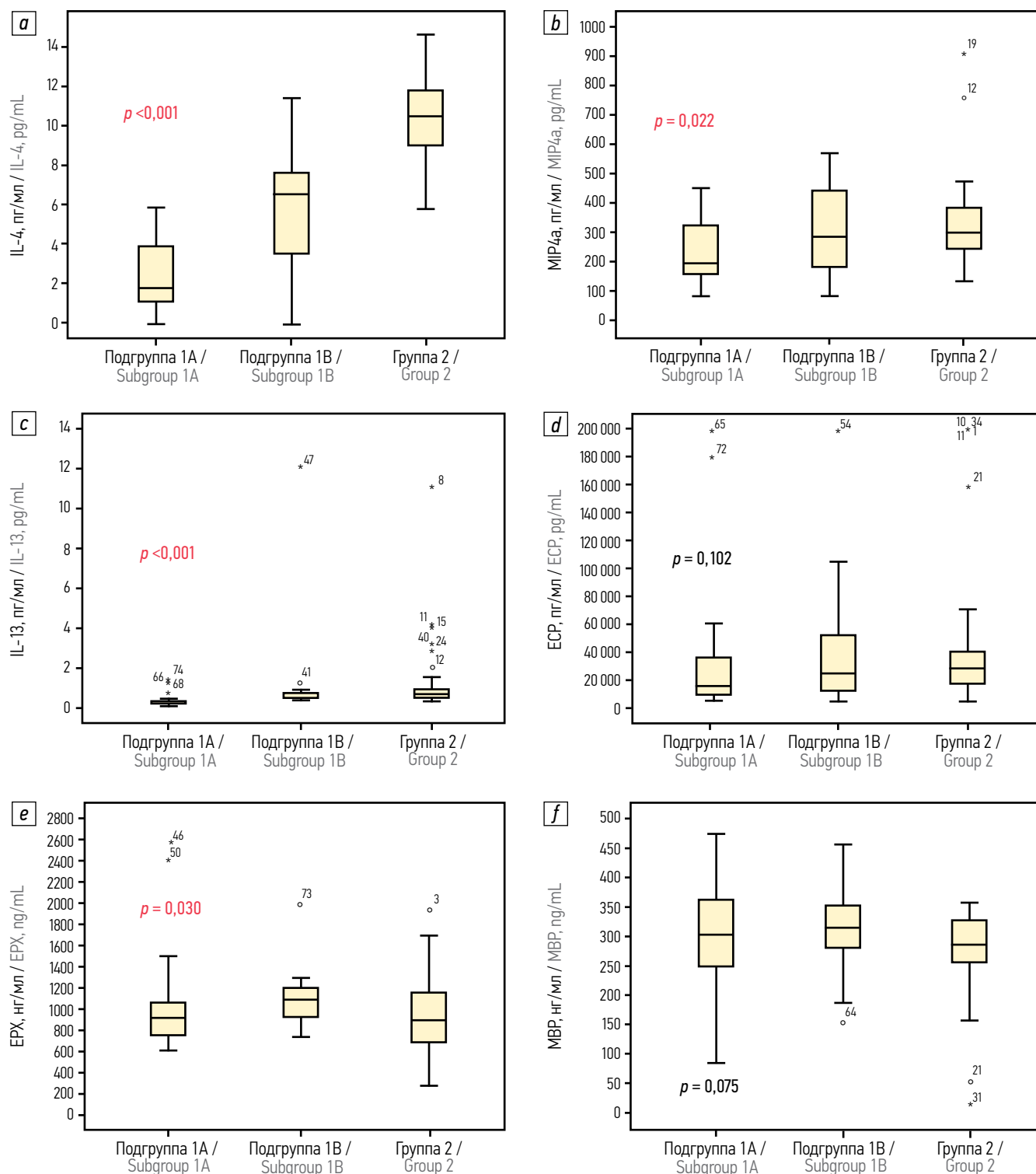


Рис. 2. Результаты сравнения концентрации биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с легким (подгруппа 1А) и тяжелым (подгруппа 1В) течением эозинофильного эзофагита с пациентами контрольной группы (группа 2): *a* — интерлейкин-4 (IL-4); *b* — эотаксин-3 (MIP4a); *c* — интерлейкин-13 (IL-13); *d* — эозинофильный катионный белок (ECP); *e* — эозинофильная пероксидаза (EPX); *f* — основной белок эозинофилов (MBP). Статистическую значимость оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни.

Fig. 2. Comparison of the concentration of T2 inflammation biomarkers in patients with mild (subgroup 1A) and severe (subgroup 1B) eosinophilic esophagitis with patients in the comparison group (group 2): *a* — interleukin-4 (IL-4); *b* — eotaxin-3 (MIP4a); *c* — interleukin-13 (IL-13); *d* — eosinophil cationic protein (ECP); *e* — eosinophil peroxidase (EPX); *f* — eosinophil basic protein (MBP). Statistical significance was assessed using the Mann–Whitney U test.

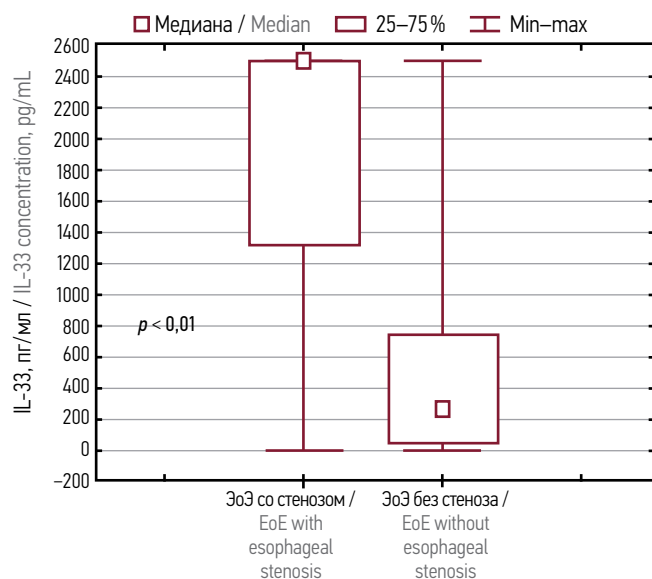


Рис. 3. Результаты сравнения концентрации интерлейкина-33 (IL-33) у пациентов с эозинофильным эзофагитом (ЭоЭ) со стенозом пищевода и без него. Статистическую значимость оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Fig. 3. Comparison of interleukin-33 (IL-33) concentration in eosinophilic esophagitis (EoE) patients with and without esophageal stenosis. Statistical significance was assessed using the Mann-Whitney U test.

У пациентов подгруппы 1А ожидаемо отмечался статистически значимо более низкий уровень пикового числа эозинофилов в биоптатах СО пищевода, чем у пациентов подгруппы 1В ($p < 0,001$).

Все пациенты подгруппы со стенозом пищевода имели ≥ 15 баллов по индексу I-SEE, что соответствовало очень высокой активности ЭоЭ. При сравнении сывороток крови пациентов с ЭоЭ в зависимости от наличия стеноза пищевода в подгруппе со стенозом пищевода отмечалась статистически значимо более высокая медиана концентрации IL-33: 2500,0 пг/мл (1898,6; 2500,0; диапазон 1300,1–2500,0) против 256,2 пг/мл (33,0; 766,2; диапазон 7,73–2500,0) в подгруппе без стеноза пищевода ($p < 0,001$) (рис. 3). В отношении остальных биомаркеров Т2-воспаления статистическая значимость не отмечена.

Нежелательные явления

Нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В группе пациентов с ЭоЭ отмечалась меньшая концентрация IL-4 и IL-13 по сравнению с группой пациентов с другими Т2-ассоциированными заболеваниями. Однако среди пациентов группы с ЭоЭ наименьшая концентрация

IL-4, IL-13 и MIP4a отмечалась в подгруппе пациентов с легким течением ЭоЭ. Концентрации белков цитоплазматических гранул эозинофилов (EPX и MBP), напротив, были выше в данной подгруппе пациентов.

Обсуждение основного результата исследования

При анализе когорты пациентов выявлены статистически значимые гендерные различия: пациенты мужского пола преобладали в группе пациентов с ЭоЭ, что совпадает с данными мировой литературы о более высокой распространенности данной патологии у лиц мужского пола [19]. Также для данной группы характерно большее число пациентов как с IgE-опосредованной, так и с не-IgE-опосредованной формой ПА. Роль наличия ПА в возникновении ЭоЭ неоднократно подчеркивалась зарубежными исследователями. В зарубежных публикациях неоднократно продемонстрировано, что наличие в анамнезе как IgE-опосредованной, так и не-IgE-опосредованной форм ПА, а также множественной сенсибилизации к пищевым аллергенам повышает вероятность возникновения ЭоЭ в будущем [20, 21].

Ранее проводились исследования в целях выявления специфических тканевых маркеров, позволяющих дифференцировать заболевания пищевода с сопутствующей дисфагией от ЭоЭ, коррелирующих с диагнозом ЭоЭ и демонстрирующих ответ на его лечение [22–24]. Однако ввиду одновременного участия маркеров Т2-воспаления в патогенетических механизмах различных аллергических заболеваний и неоднозначных данных исследований тканевых маркеров в диагностике ЭоЭ до настоящего времени не проводилось масштабных исследований по оценке значимости уровней биомаркеров при диагностике ЭоЭ [25].

В настоящем исследовании впервые проведен сравнительный анализ уровней сывороточных биомаркеров детей с ЭоЭ и другими Т2-ассоциированными заболеваниями.

Проводился поиск биомаркеров ЭоЭ, менее специфичных для других Т2-ассоциированных заболеваний, которые могли бы иметь прогностическую ценность для диагностики, динамического контроля и прогнозирования течения ЭоЭ у детей. IL-4, IL-5, IL-13 хорошо известны своей ролью во многих атопических заболеваниях. Данные цитокины способствуют хемотаксису эозинофилов, гиперплазии бокаловидных клеток, отложению коллагена и повышению сократимости гладких мышц [4]. Хотя корреляция концентрации данных маркеров в сыворотке крови с тяжестью ЭоЭ ранее не была доказана, неоднократно демонстрировалось повышение данного показателя при исследовании тканевых маркеров с помощью пищеводной струны [26]. На основании результатов нашего исследования продемонстрировано, что IL-4, IL-13 и MIP4a были сывороточными маркерами, уровень которых был статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с легким течением ЭоЭ.

Полученные результаты позволяют предположить, что биомаркеры Т2-воспаления могут применяться для оценки течения ЭоЭ в динамике, позволяя уменьшить объем медицинского вмешательства и избежать частого применения общей анестезии у детей.

С 2023 г. иммунобиологический препарат дупилумаб, человеческое моноклональное антитело, блокирующее передачу сигналов IL-4 и IL-13 путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, был одобрен для лечения пациентов с ЭоЭ с возраста 12 лет, с 2024 г. — с 1 года [27, 28]. Ранее нами были опубликованы данные об эффективности различных терапевтических подходов к лечению ЭоЭ у детей [29]. В исследование вошли 3 пациента, получавшие таргетную терапию дупилумабом, на фоне лечения которым у всех пациентов отмечалось улучшение клинических и морфологических характеристик ЭоЭ. Планируется проведение проспективного когортного исследования с оценкой уровней биомаркеров Т2-воспаления на фоне лечения данным препаратом у пациентов детского возраста с ЭоЭ.

Заключение

В проведенном исследовании выявлены значимые различия в уровнях сывороточных биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с ЭоЭ по сравнению с пациентами, страдающими другими Т2-ассоциированными заболеваниями. Пациенты с легким течением ЭоЭ продемонстрировали наименьшие уровни IL-4, IL-13 и MIP4a. Преимуществом данного исследования является попытка минимизировать инвазивность диагностических методов и мониторинга ЭоЭ путем сравнительной оценки маркеров в сыворотке крови с подтвержденной патофизиологической связью с ЭоЭ. Полученные результаты подчеркивают значимость учета анамнестических характеристик пациентов детского возраста с ЭоЭ и высокий потенциал применения биомаркеров Т2-воспаления для прогнозирования клинических исходов ЭоЭ, что открывает новые возможности для более персонализированного подхода к лечению и управлению заболеванием у детей. Планируются продолжение исследования малоинвазивных биомаркеров ЭоЭ и подтверждение полученных результатов в исследованиях с большим числом пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Создание алгоритмов персонализированной профилактики и ранней диагностики наиболее социально значимых болезней путем внедрения высокотехнологичных методов в педиатрии» в Национальном медицинском исследовательском центре здоровья детей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведенным исследованием и публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: С.С. Вязанкина — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи; С.Г. Макарова — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование статьи; М.М. Лохматов — разработка концепции и дизайна исследования; Н.Н. Мурашкин, Е.Л. Семикина, А.П. Фисенко, О.А. Ерешко — редактирование статьи; Т.Н. Будкина — сбор и обработка материала, написание текста статьи; М.А. Сновская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; О.В. Курбатова — разработка

концепции и дизайна исследования, статистическая обработка данных; А.А. Жужула, В.М. Иванова — сбор и обработка материала.

Funding source. The study was carried out as part of the research work "Creation of algorithms for personalized prevention and early diagnosis of the most socially significant diseases by introducing high-tech methods in pediatrics" at the National Medical Research Center for Children's Health.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. S.S. Vyazankina — concept and design development, collection and processing of material, statistical analysis, writing the article; S.G. Makarova — concept and design development, editing the article; M.M. Likhmatov — concept and design development; N.N. Murashkin, E.L. Semikina, A.P. Fisenko, O.A. Ereshko — editing the article; T.N. Budkina — collection and processing of material, writing the article; M.A. Snovskaya — concept and design development, collection and processing of material, statistical analysis; O.V. Kurbatova — concept and design development, statistical analysis; A.A. Zhuzhula, V.M. Ivanova — collection and processing of material.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 2022;71(8):1459–1487. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326
- Amil-Dias J, Oliva S, Papadopoulou A, et al. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: an update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(2):394–437. doi: 10.1002/jpn3.12188 EDN: WFOVWM
- Российское научное медицинское общество терапевтов, Союз педиатров России, Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭНДО», Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Ассоциация детских аллергологов и иммунологов России, Российское общество патологоанатомов. *Эозинофильный эзофагит. Проект клинических рекомендаций* [Интернет]. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/%D0%9A%D0%BB%D0%B8%D0%BD_%D1%80%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%B4%D0%B0%D1%86%D0%B8_%D0%AD%D0%BE%D0%B7%D0%AD_27.02.24.pdf. Дата обращения: 15.12.2024.
- O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):333–345. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.065
- Muir AB, Wang JX, Nakagawa H. Epithelial-stromal crosstalk and fibrosis in eosinophilic esophagitis: a prospective longitudinal study in children. *Allergy*. 2019;54(1):10–18. doi: 10.1007/s00535-018-1498-3 EDN: FETPNZ
- Doyle AD, Masuda MY, Pyon GC, et al. Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. *Allergy*. 2023;78(1):192–201. doi: 10.1111/all.15457 EDN: GTVIYL
- Wechsler JB, Ackerman SJ, Chehade M, et al. Noninvasive biomarkers identify eosinophilic esophagitis: a prospective longitudinal study in children. *Allergy*. 2021;76(12):3755–3765. doi: 10.1111/all.14874 EDN: MOFUDY
- Butzke S, Nasiri-Blomgren S, Corao-Urbe D, He Z, Molle-Rios Z. Major basic protein is a useful marker to distinguish eosinophilic esophagitis from IBD-associated eosinophilia in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;78(3):555–564. doi: 10.1002/jpn3.12143 EDN: AOVNSC
- Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, et al. Galectin-10 as a potential biomarker for eosinophilic diseases. *Biomolecules*. 2022;12(10):1385. doi: 10.3390/biom12101385 EDN: ZYLWFS
- Chehade M, Falk GW, Aceves S, et al. Examining the role of type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis. *Gastro Hep Adv*. 2022;1(5):720–732. doi: 10.1016/j.gastha.2022.05.004 EDN: PVULLP
- Nielsen JA, Lager DJ, Lewin M, et al. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):515–520. doi: 10.1038/ajg.2013.463
- Godwin B, Wilkins B, Muir AB. EoE disease monitoring: where we are and where we are going. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(3):240–247. doi: 10.1016/j.anai.2019.12.004 EDN: HZTOQC
- Hirano I, Chan ES, Rank MA, et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124(5):416–423. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.020 EDN: AMIUSJ
- McCormick JP, Lee JT. Insights into the implications of coexisting type 2 inflammatory diseases. *J Inflamm Res*. 2021;14:4259–4266. doi: 10.2147/JIR.S311640 EDN: HYHJJH
- Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010 EDN: IRIOYV
- Dellon ES, Khoury P, Muir AB, et al. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions. *Gastroenterology*. 2022;163(1):59–76. doi: 10.1053/j.gastro.2022.03.025 EDN: UTMNGA
- Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(1):107–118. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a80be1
- Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, et al. Eosinophilic esophagitis reference score accurately identifies disease activity and treatment effects in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(7):1056–1063. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.019
- Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):319–332.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
- Cianferoni A, Warren CM, Brown-Whitehorn T, et al. Eosinophilic esophagitis and allergic comorbidities in a US-population-based study. *Allergy*. 2020;75(6):1466–1469. doi: 10.1111/all.14148 EDN: TLEFBL
- Guamieri KM, Saba NK, Schwartz JT, et al. Food allergy characteristics associated with coexisting eosinophilic esophagitis in FARE registry participants. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(5):1509–1521.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2023.02.008 EDN: BKRXOF
- Wright BL, Doyle AD, Shim KP, et al. Image analysis of eosinophil peroxidase immunohistochemistry for diagnosis of eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(3):775–783. doi: 10.1007/s10620-020-06230-5 EDN: IWVOHC
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):2015–2022. doi: 10.1016/j.cgh.2014.06.019
- Dellon ES, Woosley JT, McGee SJ, et al. Utility of major basic protein, eotaxin-3, and mast cell tryptase staining for prediction of response to topical steroid treatment in eosinophilic esophagitis: analysis of a randomized, double-blind, double dummy clinical trial. *Dis Esophagus*. 2020;33(6):doaa003. doi: 10.1093/dote/doaa003 EDN: YSNGZO
- Lingblom C, Albinsson S, Johansson L, et al. Patient-reported outcomes and blood-based parameters identify response to treatment in eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(5):1556–1564. doi: 10.1007/s10620-020-06368-2 EDN: GFBGCF
- Hines BT, Rank MA, Wright BL, et al. Minimally invasive biomarker studies in eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(2):218–228. doi: 10.1016/j.anai.2018.05.005
- Bullock JZ, Villanueva JM, Blanchard C, et al. Interplay of adaptive th2 immunity with eotaxin-3/c-c chemokine receptor 3 in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(1):22–31. doi: 10.1097/MPG.0b013e318043c097
- Grueso-Navarro E, Navarro P, Laserna-Mendieta EJ, et al. Blood-based biomarkers for eosinophilic esophagitis and concomitant atopic diseases: a look into the potential of extracellular vesicles. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3669. doi: 10.3390/ijms24043669 EDN: FGLFNF
- Vyazankina SS, Budkina TN, Lokhmatov MM, et al. Various therapeutic approaches in the treatment of eosinophilic esophagitis in children. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(6):55–65. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-6-55-65 EDN: ZTCWII

06 авторов / Authors' info

* Вязанкина Светлана Святославовна;

* Svetlana S. Vyazankina;

адрес: Россия, 119296, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 2, стр. 1;

address: bld. 1, 2 Lomonosovsky Prospect, 119296 Moscow, Russia;

ORCID: 0000-0002-6945-1104; eLibrary SPIN: 5222-7651; e-mail: svsvpav@mail.ru

Макарова Светлана Геннадиевна, д-р мед. наук, профессор;

Svetlana G. Makarova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-3056-403X; eLibrary SPIN: 2094-2840; e-mail: sm27@yandex.ru

Лохматов Максим Михайлович, д-р мед. наук;

Maksim M. Lokhmatov, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-8305-7592; eLibrary SPIN: 4738-3410; e-mail: lokhmatov@mail.ru

Мурашкин Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор;

Nikolay N. Murashkin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0003-2252-8570; eLibrary SPIN: 5906-9724; e-mail: m_nn2001@mail.ru

Будкина Татьяна Николаевна, канд. мед. наук;

Tatyana N. Budkina, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-7379-7275; eLibrary SPIN: 3845-2759; e-mail: tatyana-budkina@mail.ru

Елена Леонидовна Семикина, д-р мед. наук;

Elena L. Semikina, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-8923-4652; eLibrary SPIN: 3647-4967; e-mail: semikinaelena@yandex.ru

Сновская Марина Андреевна, канд. мед. наук;

Marina A. Snovskaya, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-5263-6743; eLibrary SPIN: 9899-1095; e-mail: snows@inbox.ru

Курбатова Ольга Владимировна, канд. мед. наук;

Olga V. Kurbatova, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9213-5281; eLibrary SPIN: 5227-3102; e-mail: putintseva@mail.ru

Жужула Анастасия Андреевна;

Anastasia A. Zhuzhula, MD;

ORCID: 0000-0002-6292-7229; eLibrary SPIN: 8783-9571; e-mail: anas-zh@inbox.ru

Фисенко Андрей Петрович, д-р мед. наук, профессор;

Andrey P. Fisenko, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0001-8586-7946; eLibrary SPIN: 4397-6291; e-mail: director@nczd.ru

Ерешко Оксана Александровна, канд. мед. наук;

Oksana A. Ereshko, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-1650-652X; eLibrary SPIN: 3893-9946; e-mail: ereshko.aa@nczd.ru

Иванова Валерия Михайловна;

Valeriya M. Ivanova, MD;

ORCID: 0009-0003-4166-062X; eLibrary SPIN: 9085-3568; e-mail: valeriak06120@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку

* Corresponding author