

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ В СТРУКТУРЕ ЭОЗИНОФИЛЬНЫХ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ (ЭГИН), БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ (ОБЗОР)

© Наталья Сергеевна Шаповалова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Наталья Сергеевна Шаповалова — младший научный сотрудник НИЦ, лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии. natasunday@mail.ru

Резюме. Данный литературный обзор представляет эозинофильный гастрит в структуре эозинофильных гастроинтестинальных нарушений (ЭГИН). Рассмотрены патогенетические особенности, отличающие ЭЭ от других ЭГИН, приведены диагностические критерии. Представлен новый потенциальный метод лечения — биологическая терапия препаратами анти-тел к ФНО и интерлейкину-5.

Ключевые слова: эозинофильный гастрит, эозинофильные гастроинтестинальные нарушения, биологическая терапия.

EOSINOPHILIC GASTRITIS AMONG EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISORDERS, BIOLOGIC TREATMENT

© Natalia S. Shapovalova

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Natalia S. Shapovalova — junior researcher of SIC, laboratory of medical and social problems in Pediatrics. natasunday@mail.ru

Abstract. This literature review presents eosinophilic gastritis among gastrointestinal disorders (EGIN). Pathogenetic features that distinguish EG from other EGIN and diagnostic criteria were considered. A new potential treatment method, biologic treatment with preparations of antibodies to TNF and iL-5, was presented.

Key words: eosinophilic gastritis, eosinophilic gastrointestinal disorders, biologic treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильные гастроинтестинальные нарушения (ЭГИН/EGIDs) это группа прогрессивно распространяющихся интестинальных заболеваний. ЭГИН включают эозинофильный эзофагит (ЭЭ), эозинофильный гастрит (ЭГ), эозинофильный гастроэнтерит (ЭГЭ), эозинофильный колит (ЭК) и первично поражают ЖКТ, характеризуясь эозинофильной инфильтрацией, воспалением, которое не может быть вызвано другими известными причинами (реакция на лекарственные препараты, паразитарная инвазия, малигнизация). Несмотря на то,

что истинная распространенность ЭПИГ не известна, в последние десятилетие были проведены отдельные популяционные исследования, в первую очередь относящиеся к эозинофильному эзофагиту (ЭО), как наиболее изученной нозологии из группы ЭГИН [1, 2] Впервые эозинофильный гастроэнтерит был описан в 1937 году, последующее изучение патогенеза выявило преимущественно иммуноопосредованный механизм развития ЭГИН, в котором пищевые и аэроаллергены играют решающую роль. Эозинофилы в норме обнаруживаются в слизистой оболочке ЖКТ, хорошо известна их роль в аллергическом воспалении и при параз-

итарных инвазиях, однако их количество в тканях может возрастать при различных состояниях неустановленной этиологии. За исключением плоского эпителия слизистой оболочки пищевода, где эозинофилы в норме не встречаются, в остальных отделах ЖКТ нормальная популяция эозинофилов определена нечетко, единый стандарт отсутствует [3,4]. Тем не менее Lwin с соавторами показали, что нормальное количество эозинофилов в СО ЖКТ составляет менее 38 на 1 мм ($>38/\text{mm}$) [5]. ЭГИН в значительной степени ассоциированы с пищевой аллергией, атопическими заболеваниями и семейным аллергическим анамнезом — в 70% случаев [6–8]. При этом не связаны с эозинофилией в периферической крови в 50% [9], что указывает на потенциально значимую роль гастроинтестинальных механизмов регулирования уровня эозинофилии. Диагностика ЭГИН основана на клинической картине, эндоскопических данных, и что наиболее важно, на гистологическом подтверждении. Клиническая картина ЭПИГ разнообразна и включает боли в животе, низкие весовые прибавки, раздражительность, тошнота, моторные нарушения желудка, дисфагия, диарея, микроцитарная анемия, гипопроотеинемия. Нередко эндоскопически наблюдается нормальная картина, неизменная слизистая оболочка ЖКТ, поэтому гистологическая оценка биоптатов является необходимой, причем поражение часто является очаговым и требуется анализ нескольких образцов из каждого отдела ЖКТ.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ГАСТРИТ

Распространенность ЭГ, согласно исследованию 2016 года составляет 6,3: 10,000 [10]. Это очень редкое заболевание. Специфические клинические проявления отсутствуют, больные могут жаловаться на боли в животе, тошноту, рвоту, вздутие живота, дефицит веса. Эозинофильная инфильтрация способна затрагивать все слои ЖКТ от пищевода до прямой кишки или реже изолированно желудок [11]. Эндоскопическая картина также неспецифична и разнообразна от неизменной слизистой оболочки до язвенного поражения. Однако чаще наблюдается нодулярность и утолщение желудочных складок. Крайне редко может наблюдаться некротический гастрит. Описаны отдельные клинические случаи [12]. При изучении патогенетических механизмов эозинофильного эзофагита была показана ведущая роль хемотаксина — эотаксин-3 (CCL26) и IL-5 , медиатора ассоциированного с модифицированной аккумуляцией эозинофилов,

недавно описанная субпопуляция эотаксина высоко специфична для эозинофилов. Некоторые исследования определяют IL-5 как ведущий фактор роста эозинофилов, а эотаксин как тканевой фактор. При этом патогенетические механизмы ЭГ остаются неизвестными. С целью выяснения является патогенетический механизм ЭГ схожим с ЭЭ японские исследователи Tetsuo Shoda1, Ichiro Nomura, Akio Matsuda с соавторами в 2014 году выполнен транскриптомный анализ образцов биопсии слизистой оболочки желудка (СОЖ) детей с ЭГ и сравнили с идентифицированным геномным материалом и данными детей с ЭЭ [13]. В результате из 42,545 транскриптов, представленных на микрочипе 2282, различались у ЭГ и контрольной группы (≥ 2 -кратное изменение и скорректированное значение $p < 0,05$). В соответствии с предыдущим исследованием пациентов с ЭЭ, эотаксин-3 был наиболее повышен (>2000 -кратно) по сравнению с данными детей контрольной группы. Из 2282 транскриптов, составляющих связанную с ЭГ геновую сигнатуру, 58, включая эотаксин-3, были идентифицированы как типичные гены пациентов с ЭЭ. На основании результатов был сделан вывод, что эотаксин-3 играет решающую роль в патогенезе ЭГ, также как и при ЭЭ. Однако с другой стороны, 97,5% генетической сигнатуры, которая была определена у пациентов с ЭГ отличалась от ранее выявленной у детей с ЭЭ. Предполагается, что в патогенезе ЭГ и ЭЭ могут участвовать различные механизмы. Также в 2014 году J.M. Caldwell с соавторами провели исследование, целью которого стал поиск нового фундаментального знания о молекулярных, гистопатологических и клинических характеристиках ЭГ. Пиковое количество эозинофилов антрального отдела СОЖ составляло 283 ± 164 эозинофилов в поле зрения, при увеличении $\times 400$ у пациентов с ЭГ и 11 ± 9 эозинофилов/ $\times 400$ у пациентов контрольной группы ($P = 6,1 \times 10^{-7}$). Пациенты с ЭГ в 87% имели эозинофильное воспаление в нескольких отделах ЖКТ; чаще всего в пищеводе. Повышенное содержание эозинофилов в периферической крови: пациенты с ЭГ: $1,09 \pm 0,88 \times 10^3$ (3)/мкл по сравнению с пациентами контрольной группы: $0,09 \pm 0,08 \times 10^3$ (3)/мкл, $P = 0,0027$, причем наблюдалась прямая корреляционная связь с пиковыми показателями эозинофилов в СОЖ (Pearson $r = 0,8102$, $P < 0,0001$). Количество MIB-1 (+) (пролиферирующих), CD117 (+) (тучных клеток) и FOXP3 (+) (регуляторных Т-клеток, активированных Т-клеток или обоих) было увеличено у пациентов с ЭГ. Профилирование транскрипта выявило изменения генома в ткани

желудка в 8% у пациентов с ЭГ. Только 7% этого транскриптома ЭГ являлось идентичным с транскриптомом ЭЭ. Наблюдалось значительное увеличение транскриптов, специфичных для IL4, IL5, IL13, IL17, CCL26 и тучных клеток, и снижение транскриптов IL33. Наиболее часто при ЭГ были повышены транскрипты CCL26 (эотаксин-3, в 24,7 раз), DUOXA2 в 13.2 раз, CDH26 (кадгерин 26, в 12,3 раз), CLC (Чаркот-Лейден протеин, в 9,6 раз), ITLN1 (интелектин 1, в 9,1 раз), and CCL18 (хемокин с-с лиганд 18, в 8,8 раз), лиганд для Th2 клеток хемокин рецептор CCR821 [14]. Таким образом, был сделан вывод, что ЭГ это системное Th2-ассоциированное заболевание, основанное на молекулярном профилировании желудочной ткани и значительном повышении количества циркулирующих эозинофилов, включающее выраженную эозинофилию в периферической крови и тканевую эозинофилию в СО ЖКТ. Имунный ответ TH2 и транскриптом желудка, заметно отличаются от транскриптома ЭЭ. Приведенные данные определяют клеточные и молекулярные патогенетические механизмы ЭГ. Однако описанные исследования были проведены с очень маленькой выборкой пациентов. Тем не менее можно говорить, что с точки зрения иммуноэтиологии, лежащей в основе ЭГ, имеет место схожесть с ЭЭ. Тем не менее соответствующие транскриптомы заболевания отличаются более чем на 90%, обеспечивая основание для уникальных стратегий лечения. Важно отметить, что для ЭГ недостаточно изучены диагностические критерии, и авторы определили несколько параметров, которые могут быть полезны, включая молекулярные транскрипты и повышенное присутствие тучных клеток и (Treg) активированных Т-клеток (FOXP3+ клеток). Хотя специфические клинико-патологические консенсусные диагностические критерии для ЭГ не были установлены, как для ЭЭ. Данное исследование предполагает клинические, гистопатологические и молекулярные особенности ЭГ. В дополнение к эозинофильной инфильтрации в тканях, предложенной Lwin et al., в биоптатах СОЖ с ЭГ наблюдались изменения, свидетельствующие о хроническом повреждении, присутствовали межэпителиальные эозинофилы. Кроме того, имел место мастоцитоз желудка (повышенное количество клеток CD117+ и экспрессия транскриптома тучных клеток) и увеличенное количество клеток FOXP3 + все это является характеристиками ЭГ и может служить в качестве диагностических критериев. Примечательно, что специфическая экспрессия генов в желудке (например, значительно повышенный уровень

CDH26 и CCL26) также может иметь диагностическую ценность. Интересно, что, эозинофилия в крови и атопический анамнез присутствуют у большинства пациентов с ЭГ, изменения в некоторых транскриптах присутствовали у всех больных с ЭГ (например, повышенная экспрессия CCL26), что обеспечивает молекулярные критерии для диагностики заболевания. Таким образом, диагностические критерии ЭГ расширены от простого «гистологического ЭГ» до специфических генов (например, CCL26). В совокупности эти данные подтверждают, что ЭГ является системным расстройством, включающим эозинофилию крови и желудочно-кишечного тракта и Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) — связанный желудочный транскриптом, который легко дифференцирует ЭГ от ЭЭ [13, 14].

Гистологические критерии диагностики ЭГ включают: более 30 эозинофилов в поле зрения в высоком разрешении более чем в 5 полях ($\geq 30/\text{HPF}$ в ≥ 5 HPF) или более 70 эозинофилов в $3 \times$ полях ($\geq 70/\text{HPF}$ в ≥ 3 HPF) [5, 15]. Общими признаками ЭГ являются эозинофильная инфильтрация в собственной пластинке слизистой оболочки, повышение интраэпителиальных эозинофилов, эозинофильный криптит, крипт-абсцесс и эозинофилы в мышечном слое слизистой оболочки и подслизистой оболочке. Тучные клетки и FOXP3-позитивные лимфоциты более распространены в биоптатах СО пациентов с ЭГ [16].

Лечение ЭГ, помимо гипоаллергенной диеты, основано на стероидной терапии, и улучшение обычно наступает через 2 недели, а курс составляет 6–8 недель. В некоторых случаях рассматриваются также антилейкотриеновые препараты (монтелукаст), иммуносупрессанты (микофенолат мофетил), но их терапевтический эффект в настоящее время неясен как и прогноз ЭГ в целом. Хорошо показавшая себя в лечении многих аутоиммунных заболеваний биологическая терапия также исследуется для больных с ЭГИН.

Биологическая терапия в лечение ЭГИН. Анти-ФНО (Anti-TNF) терапия в настоящее время одобрена для лечения воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного и псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и псориаза. Испытания анти-ФНО терапии (этанерцепт) у пациентов с рефрактерной астмой и повышенным уровнем экспрессии ФНО в моноцитах были многообещающими, хотя и полезными только для небольшой группы пациентов [17]. Пациенты с ЭЭ показывают значительную экспрессию ФНО по сравнению с контрольными группами пациентов [18].

В 2003 г. G. Hochhaus с соавторами описали лечение 3 взрослых пациентов с гормон-резистентным ЭЭ [19]. У этих 3 пациентов отменили все ранее назначенные препараты на срок в 4 недели, затем они получили 2 дозы инфликсимаба в дозе 5 мкг/кг 2-кратно с интервалом в 2 недели в качестве монотерапии. В результате данного лечения у 2 пациентов наблюдалось умеренное клиническое улучшение, в то время как у 1 одного наблюдалось ухудшение. У 2 не было значительного снижения количество эозинофилов или тучных клеток в гистологическим препаратах и у 1 было умеренное снижение количества эозинофилов и экспрессии ФНО в эпителиальных клетках пищевода. В результате такая монотерапия не стала многообещающей, однако увеличение дозы или периода лечения может показать эффективность.

Анти IL-5 терапия является очевидным кандидатом для испытания на пациентах с ЭГИН, являясь патогенетически обоснованной, влияющей на степень эозинофильной инфильтрации. Пилотное исследование, опубликованное в 2003 году, лечения 4 пациентов с эозинофильным гастроэнтеритом с однократным введением гуманизированного моноклонального антитела против IL-5 (SCH55700) привело к снижению периферической эозинофилии (среднее снижение на 70%) и тканевой эозинофилии (снижение на 50–70%) в 3 из 4 случаев [20]. Также описан случай лечения (гуманизированные антитела против IL-5, меполизумаб) 18-летнего пациента с длительным анамнезом дисфагии и тошноты и рвоты, без эффекта от диеты и кортикостероидов. В рамках открытого испытания он получил 3 дозы меполизумаба с 4-недельными интервалами. В этом режиме среднее количество тканевой эозинофилии уменьшилось в 10 раз, наблюдалось уменьшение общего воспаления и стриктур по результатам эндоскопии, клиническое улучшение с прекращением рвоты и расширение диеты до твердой пищи [21]. Таким образом, использование анти IL-5 терапии представляется более перспективной для пациентов с ЭГИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достигнут прогресс в патогенетическом обосновании эозинофилов как составной части иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ. ЭГИН являются полигенными иммунно-опосредованными заболеваниями, вовлекающими как IgE-опосредованные, так и Th2 замедленного типа иммунные ответы. Диагностика основана на гистологических крите-

риях, которые остаются дискуссионными. Учитывая рост заболеваемости ЭГИН в мире необходимо разработать консенсус диагностики и лечения данной патологии. ЭГ является редкой нозологией и несмотря на общность некоторых механизмов развития с другими ЭГИН имеет собственную специфическую генетическую основу и может получить уникальную стратегию лечения. Биологическая терапия среди пациентов с ЭГ пока не применялась.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1): 11–28.
2. Листопадова А.П., Демченкова О.А., Замятина Ю.Е., Паршуткина О.Ю., Черняк М.В., Земскова Е.А., Ашкрумова Э.Э., Нажиганов О.Н. Состояние пищевода и желудка у детей с атопическим дерматитом. В сборнике «Пищевая непереносимость у детей. современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии» Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017; 42–46.
3. J. M. Hurrell, R.M. Genta, and S.D. Melton. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Advances in Anatomic Pathology.* 2011; 18(5): 335–348.
4. Замятина Ю.Е., Демченкова О.А., Листопадова А.П. Особенности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с дисплазией соединительной ткани. В сборнике «Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья молодежи» Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции. 2017: 271–279.
5. T. Lwin, S.D. Melton, and R.M. Genta. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Modern Pathology.* 2011; 24(4): 556–563.
6. S. Khan and S.R. Orenstein. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Pediatric Drugs.* 2002; 4(9): 563–570.
7. Новикова В.П., Ревнова М.О., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая аллергия. *Педиатр.* 2018; 9(2): 71–77.
8. Новикова В.П., Листопадова А.П. Синдром раздраженной кишки и пищевая непереносимость В сборнике «пищевая непереносимость у детей современные аспекты диагностики, лечения, профилактики и диетотерапии» Сборник трудов II Всероссийской научно-практической конференции. Под редакцией Новиковой В.П., Косенковой Т.В. 2017: 56–68.
9. C. A. Liacouras, W.J. Wenner, K. Brown, and E. Ruchelli. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1998; 26(4): 380–385.

10. Elizabeth T. Jensen, Christopher F. Martin, Michael D. Kappelman, and Evan S. Dellon. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 January; 62(1): 36–42.
11. Yong Min Jo, Jin Seok Jang, Seung Hee Han, Sang Hyun Kang, Woo Jae Kim and Jin Sook Jeong. Eosinophilic Gastritis Presenting as Tissue Necrosis. *Clin Endosc* 2015; 48: 558–562.
12. Yong Min Jo, Jin Seok Jang, Seung Hee Han, Sang Hyun Kang, Woo Jae Kim and Jin Sook Jeong. Eosinophilic Gastritis Presenting as Tissue Necrosis. *Clin Endosc* 2015; 48: 558–562.
13. Tetsuo Shoda, Ichiro Nomura, Akio Matsuda, Kyoko Futamura, Kanami Orihara, Hideaki Morita, Katsuhiko Arai, Hirotaka Shimizu, Masami Narita, Yukihiro Ohya, Yoshiyuki Yamada, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto. Gene expression profiles of mucosal biopsy specimens in children with eosinophilic gastritis. *World Allergy Organization Journal.* 2015; 8(Suppl 1): A176.
14. Caldwell J.M., Collins M.H., Stucke E.M., Putnam P.E., Franciosi J.P., Kushner J.P., Abonia J.P., Rothenberg M.E. Author information. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 November; 134(5): 1114–1124.
15. Ko H.M., Morotti R., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *A J Gastroenterol.* 2014; 109: 1277–85.
16. Margaret H. Collins^{1,2*}, Kelley Capocelli^{3,4} and Guang-Yu Yang⁵ Eosinophilic Gastrointestinal Disorders *Pathology Front Med (Lausanne).* 2017; 4: 261.
17. M. A. Berry, B. Hargadon, M. Shelley et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354(7): 697–708.
18. A. Straumann, M. Bauer, B. Fischer, K. Blaser, and H.U. Simon. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2001; 108(6): 954–961.
19. G. Hochhaus, L. Brookman, H. Fox et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Current Medical Research and Opinion.* 2003; 19(6): 491–498.
20. C. Prussin, S.P. James, M.M. Huber, A.D. Klion, and D.D. Metcalfe. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2003; 111: 827.
21. J. K. Garrett, S.C. Jameson, B. Thomson et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2004; 113(1): 115–119.

REFERENCES

1. Rothenberg M.E. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1): 11–28.
2. Listopadova A.P., Demchenkova O.A., Zamyatina YU.Ye., Parshutkina O.YU., Chernyak M.V., Zemskova Ye.A., Ashkrumova E.E., Nazhiganov O.N. Sostoyaniye pishchevoda i zheludka u detey s atopicheskim dermatitom. [State esophagus and stomach in children with atopic dermatitis]. V sbornike « pishchevaya neperenosimost' u detey. sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii» Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. 2017; 42–46. (in Russian).
3. J. M. Hurrell, R.M. Genta, and S.D. Melton. Histopathologic diagnosis of eosinophilic conditions in the gastrointestinal tract. *Advances in Anatomic Pathology.* 2011; 18(5): 335–348.
4. Zamyatina YU.Ye., Demchenkova O.A., Listopadova A.P. Osobennosti verkhnikh verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u detey s displaziyey soyedinitel'noy tkani. [Features of the upper upper gastrointestinal tract in children with connective tissue dysplasia]. V sbornike «Sovremennyye problemy podrostkovoy meditsiny i reproduktivnogo zdorov'ya molodezhi» Sbornik trudov Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 2017: 271–279. (in Russian).
5. T. Lwin, S.D. Melton, and R.M. Genta. Eosinophilic gastritis: histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Modern Pathology.* 2011; 24(4): 556–563.
6. S. Khan and S.R. Orenstein. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis and management. *Pediatric Drugs.* 2002; 4(9): 563–570.
7. Novikova V.P., Revnova M.O., Listopadova A.P. Sindrom razdrashennoy kishki i pishchevaya allergiya. [Irritable bowel syndrome and food allergies]. *Pediatr.* 2018; 9(2): 71–77. (in Russian).
8. Novikova V.P., Listopadova A.P. Sindrom razdrashennoy kishki i pishchevaya neperenosimost' [Irritable bowel syndrome and food intolerance]. V sbornike «pishchevaya neperenosimost' u detey sovremennyye aspekty diagnostiki, lecheniya, profilaktiki i diyetoterapii» Sbornik trudov II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Pod redaktsiyey Novikovoy V.P., Kosenkovoy T.V. 2017: 56–68. (in Russian).
9. C. A. Liacouras, W.J. Wenner, K. Brown, and E. Ruchelli. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 1998; 26(4): 380–385.
10. Elizabeth T. Jensen, Christopher F. Martin, Michael D. Kappelman, and Evan S. Dellon. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: Estimates from a national administrative database. *Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 January; 62(1): 36–42.

11. Yong Min Jo, Jin Seok Jang, Seung Hee Han, Sang Hyun Kang, Woo Jae Kim and Jin Sook Jeong. Eosinophilic Gastritis Presenting as Tissue Necrosis. *Clin Endosc* 2015; 48: 558–562.
12. Yong Min Jo, Jin Seok Jang, Seung Hee Han, Sang Hyun Kang, Woo Jae Kim and Jin Sook Jeong. Eosinophilic Gastritis Presenting as Tissue Necrosis. *ClinicEndosc* 2015; 48: 558–562.
13. Tetsuo Shoda, Ichiro Nomura, Akio Matsuda, Kyoko Futamura, Kanami Orihara, Hideaki Morita, Katsuhiko Arai, Hirotaka Shimizu, Masami Narita, Yukihiro Ohya, Yoshiyuki Yamada, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto. Gene expression profiles of mucosal biopsy specimens in children with eosinophilic gastritis. *World Allergy Organization Journal*. 2015; 8(Suppl 1): A176.
14. Caldwell J.M., Collins M.H., Stucke E.M., Putnam P.E., Franciosi J.P., Kushner J.P., Abonia J.P., Rothenberg M.E. Author information. Histologic eosinophilic gastritis is a systemic disorder associated with blood and extragastric eosinophilia, TH2 immunity, and a unique gastric transcriptome. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 November; 134(5): 1114–1124.
15. Ko H.M., Morotti R., Yershov O., Chehade M. Eosinophilic gastritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. *A J Gastroenterol*. 2014; 109: 1277–85.
16. Margaret H. Collins^{1,2*}, Kelley Capocelli^{3,4} and Guang-Yu Yang⁵ Eosinophilic Gastrointestinal Disorders *PathologyFront Med* (Lausanne). 2017; 4: 261.
17. M. A. Berry, B. Hargadon, M. Shelley et al. Evidence of a role of tumor necrosis factor α in refractory asthma. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(7): 697–708.
18. A. Straumann, M. Bauer, B. Fischer, K. Blaser, and H.U. Simon. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001; 108(6): 954–961.
19. G. Hochhaus, L. Brookman, H. Fox et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. *Current Medical Research and Opinion*. 2003; 19(6): 491–498.
20. C. Prussin, S.P. James, M.M. Huber, A.D. Klion, and D.D. Metcalfe. Pilot study of anti-IL-5 in eosinophilic gastroenteritis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2003; 111: 827.
21. J. K. Garrett, S.C. Jameson, B. Thomson et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 113(1): 115–119.