

Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом

© Е. В. Чеченкова¹, И. И. Саванович²

¹УО «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: представить современные взгляды на проблему эозинофильного эзофагита (ЭоЭ) профессиональных медицинских сообществ США, Европы и Российской Федерации, опубликованные в виде клинических согласованных рекомендаций и руководств по лечению пациентов с данной патологией.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели нами были проанализированы современные источники литературы, посвященные этой проблеме.

Результаты. Рассмотрены основные клинические руководства по данной теме с учетом сравнения методологических аспектов, рекомендаций и их результатов, а также выделены основные проблемы, связанные с диагностикой и лечением пациентов с эозинофильным эзофагитом.

Заключение. В последние годы изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня. Однако патогенез эозинофильного эзофагита, а также методы его диагностики, лечения и профилактики находятся и сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Проблему эозинофильного эзофагита следует рассматривать как междисциплинарную, поскольку она предполагает взаимодействие педиатра и/или терапевта, аллерголога, гастроэнтеролога, диетолога, эндоскописта, а также патоморфолога.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит (ЭоЭ), эозинофильная инфильтрация стенки пищевода, дисфагия.

Вклад авторов: Чеченкова Е.В., Саванович И.И.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, редактирование, обсуждение данных, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:

Чеченкова ЕВ, Саванович ИИ. Анализ клинических согласованных рекомендаций по лечению пациентов с эозинофильным эзофагитом. *Проблемы здоровья и экологии.* 2020;4:12–22.

Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis

© Elena V. Chechenkova¹, Irina I. Savanovich²

¹Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective: to present modern views of the professional medical communities of the USA, Europe and Russian Federation on the issue of eosinophilic esophagitis (EoE) published in the form of clinically approved recommendations and guidelines for the treatment of patients with this pathology.

Material and methods. To achieve the above objective, we analyzed modern literary sources dealing with this issue.

Results. We have reviewed the main clinical guidelines on this topic taking into account the comparison of methodological aspects, recommendations and their results, and highlighted the main problems associated with the diagnosis and treatment of patients with eosinophilic esophagitis.

Conclusion. Over the past years, the study of EoE has reached a qualitatively new level. However, the pathogenesis of eosinophilic esophagitis, as well as the methods of its diagnosis, treatment and prevention, are still at the stage of their deep study and improvement. The issue of eosinophilic esophagitis should be considered as an interdisciplinary one, since it involves the interaction of a pediatrician and/or therapist, allergist, gastroenterologist, nutritionist, endoscopist, and pathomorphologist.

Key words: eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic infiltration of the esophageal wall, dysphagia.

Author contributions: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material, statistical data processing, editing, discussing data, checking critical content, approving the manuscript for publication.

Conflict of interests: authors declare no conflict of interest.

Funding: study conducted without sponsorship.

FOR CITATION:

Chechenkova EV, Savanovich II. Analysis of clinically approved guidelines for the treatment of patients with eosinophilic esophagitis. *Health and ecology Issues*. 2020;4:12–22. (in Russ.)

Современный мир претерпевает непрерывное изменение структуры заболеваемости, вызванное технологическим прогрессом, появлением генетически модифицированных продуктов, ухудшающейся экологической ситуацией, развитием лекарственной промышленности и другими факторами. Поэтому врачи и ученые-медики все чаще сталкиваются с новыми редко встречающимися и малоизученными нозологиями [1].

В структуре таких нозологических единиц эзофагогастродуоденальной зоны осо-

бого внимания заслуживает эозинофильный эзофагит.

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое медленно прогрессирующее Th2-ассоциированное заболевание пищевода. В основе патогенеза ЭоЭ лежит развитие эозинофильного воспаления в слизистой оболочке пищевода и подслизистого фиброза, что клинически проявляется дисфагией [2].

На рисунке 1 представлена эволюция диагностических критериев ЭоЭ [3].

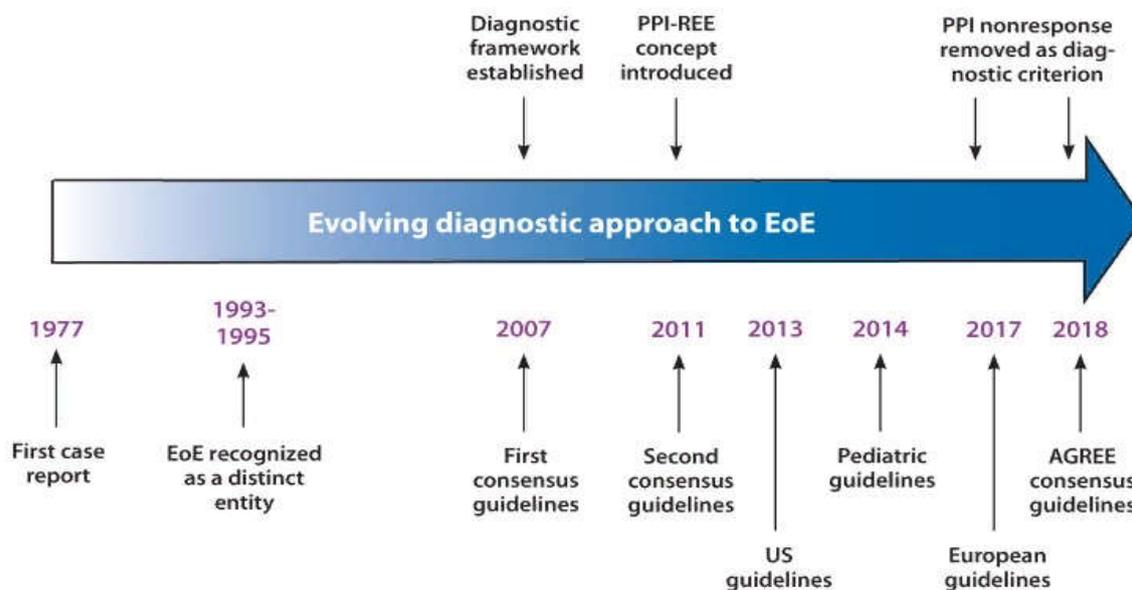


Рисунок 1 — Эволюция диагностических критериев ЭоЭ

Первый отчет о случае эозинофильного эзофагита был опубликован в 1977 г., однако как самостоятельная нозология был представлен в 1993–1995 гг., причем лишь в нескольких публикациях [4]. Первые руководства по диагностике ЭоЭ были опубликованы только в 2007 г., то есть спустя 30 лет после первого отчета [5]. Эти рекомендации обновили в 2011 г., когда PPI-REE (Proton Pump Inhibitor — responsive Esophageal Eosinophilia; перевод с английского — эозинофилия пищевода, чувствительная к ингибиторам протонной помпы) была введена в качестве концепции [6]. В 2013 г. были опубликованы клинические

руководства терапии ЭоЭ для взрослых в Соединенных Штатах [7], в 2014 г. — руководства по лечению у детей [8]. Новые европейские стандарты терапии, которые были опубликованы в 2017 г., и международные консенсусные рекомендации, опубликованные в 2018 г., исключали отсутствие ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП) в качестве диагностического критерия [9]. Какова же дальнейшая эволюция взглядов на ЭоЭ?

Нами были рассмотрены основные клинические руководства по данной теме с учетом сравнения методологических аспектов, рекомендаций и их результатов.

«Клинические согласованные рекомендации» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы, опубликованные в 2007 г.

ЭоЭ признан самостоятельной нозологической формой с октября 2007 г. после опубликования «Клинических согласованных рекомендаций» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы [5].

Для решения этих вопросов была создана междисциплинарная целевая группа, включающая 31-го эксперта. Основной целью данной группы стало определение диагностических критериев и выработка рекомендаций по оценке и лечению детей и взрослых с подозрением на ЭоЭ. Несколько ведущих мировых экспертов, в том числе такие известные врачи, как Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME, представили подробные обзоры современного состояния исследований ЭоЭ. Диагностическим критерием ЭоЭ было признано наличие более 15 интраэпителиальных эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении $\times 400$. Важно исключить другие заболевания, связанные с эозинофильным воспалением пищевода, такие как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, болезнь Крона с поражением пищевода, ахалазия, эозинофильный гастроэнтерит, системные заболевания соединительной ткани, инфекции пищевода, целиакия, лекарственный эзофагит, гиперэозинофильный синдром, прежде чем можно будет диагностировать ЭоЭ [10]. Соответствующие методы лечения включали диетические подходы, основанные на устранении воздействия пищевых аллергенов, или применение местных кортикостероидов [11].

«Клинические согласованные рекомендации» по лечению пациентов в медицинских учреждениях США и Европы, опубликованные в 2011 г.

В 2010 г. из специалистов Американского колледжа гастроэнтерологии, Американской академии аллергии, астмы и иммунологии и Общества педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и питания была создана междисциплинарная группа экспертов. Группа из 33 врачей, имеющих опыт работы в области детской и взрослой аллергологии/иммунологии, гастроэнтерологии и патоморфологии, провела систематический обзор литературы по ЭоЭ (с 2006 г.) с использованием электронных баз данных. На основе обзора литературы и экспертных знаний группы ученых была представлена

информация и рекомендации по каждой из следующих областей ЭоЭ: диагностика, генетика, тестирование на аллергию, терапия и осложнения заболеваний.

Тогда группа экспертов сошлась во мнении, что эозинофильный эзофагит — это хроническое, иммунное, антигенопосредованное воспалительное заболевание пищевода, которое характеризуется выраженной эозинофильной инфильтрацией. Симптомы заболевания схожи с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), однако они не отвечают на антирефлюксную и антацидную терапию. ЭоЭ может считаться нозологической единицей, так как характерный для данной патологии воспалительный процесс не распространяется на другие отделы желудочно-кишечного тракта, в отличие от эозинофильного гастроэнтерита или эозинофильного колита [12].

Эпидемиология ЭоЭ на данный момент все еще находится на стадии изучения. Установлено, что соотношение мужчин и женщин среди заболевших составляет 3:1. Говоря о возрасте пациентов, стоит отметить, что болеют эозинофильным эзофагитом люди всех возрастов [13]. У педиатрических пациентов диагностика, основанная на симптомах, затруднена, особенно в более молодом возрасте, когда симптомы неспецифичны. Основным симптомам ЭоЭ сопутствуют различные аллергические реакции, которые могут встречаться с частотой от 28 до 86 % у взрослых и от 42 до 93 % у детей. Так, аллергический ринит, бронхиальная астма и экзема у пациентов с ЭоЭ могут встречаться в 40–75 % случаев [14].

Также были проведены исследования, направленные на выявление потенциальных биомаркеров эозинофильного эзофагита в периферической крови. Тогда были сделаны выводы, что в крови заболевших повышен уровень интерлейкинов 5, 13, 15, 45, 51, 52, IgE, эотаксина-3, фактора роста фибробластов по сравнению с контрольной группой, однако характерных симптомов для этого заболевания в периферической крови выявлено не было [15].

Для данного заболевания была разработана эндоскопическая референтная оценка. Так, при эндоскопическом обследовании видны фиксированные пищеводные кольца, или так называемые гофрированные кольца, множественные продольные борозды, переходные кольца пищевода, или так называемые кошачьи складки, белесые наложения в проксимальном отделе пищевода, а также отек, сужения, высокая травматичность сли-

зистой оболочки. Причем патологические изменения заметны по всей поверхности пищевода. Однако ученые отмечают, что при эндоскопическом исследовании данная картина выявляется не всегда.

«Клиническое руководство ACG (Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация): доказанный подход к диагностике и лечению эозинофилии пищевода и эозинофильного эзофагита (ЕоЕ)», опубликованное в 2013 г.

В 2013 г. опубликовано «Клиническое руководство ACG: доказанный подход к диагностике и лечению эозинофилии пищевода и эозинофильного эзофагита (ЕоЕ)» под редакцией Dellon Evan S, Nirmala Gonsalves, Ikuo Hirano, Glenn T Furuta, Chris A Liacouras, David A Katzka, American College of Gastroenterology. В этом научно обоснованном обзоре приводятся рекомендации, разработанные взрослыми и детскими гастроэнтерологами для оценки и ведения этих пациентов. Подчеркивается новая терминология, в частности понятия эозинофилии пищевода и эозинофилии пищевода, реагирующей на ингибитор протонной помпы, определены как две различные сущности [7].

«Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита» (Москва, 2013)

Данные клинические рекомендации были подготовлены коллективом авторов в составе: академик РАН, профессор Ивашкин В.Т., профессор Баранская Е.К., Кайбышева В.О., профессор Трухманов А.С., профессор Шептулин А.А.

Ученые изучили уже известные генетические аномалии, которые приводят к развитию инфильтрации эозинофилами слизистой оболочки пищевода, начали расшифровку новых генов, ответственных за развитие атопических заболеваний в целом, а также эозинофильного эзофагита в частности.

Было установлено, что развитие эозинофильного эзофагита возникает в связи с мутациями в нескольких новых генах: TSLP; ген, кодирующий зотаксин-3. Выяснилось, что чем выше уровень экспрессии зотаксина-3, тем выраженнее степень воспалительной инфильтрации пищевода. TSLPR расположен в половых хромосомах Xp22.3 и Yp11. С этим и связано преобладание лиц мужского пола среди больных ЭоЭ. Ген филлагрин (основной генетический предиктор атопического дерматита) был также выделен у лиц с ЭоЭ.

Таким образом, были проведены патогенетические параллели бронхиальной астмы, атопического дерматита, экземы и ЭоЭ.

В целом, иммунный ответ при ЭоЭ характеризуется гиперпродукцией Th2-ассоциированных цитокинов в ответ на воздействие пищевых и воздушных антигенов. ЭоЭ признается одним из проявлений общей атопической реакции организма.

Экспертами было установлено, что значительный вклад в развитие и прогрессирование воспаления слизистой пищевода при ЭоЭ вносит гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Она способствует глубокому проникновению антигенов через поврежденную кислотно-пептическим рефлюктом слизистую пищевода. Кислый рефлюкс повышает степень эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода, именно поэтому значительная доля пациентов с клиническими и гистопатологическими признаками ЭоЭ отвечает на антисекреторную терапию клиническим улучшением и уменьшением степени эозинофильной инфильтрации слизистой пищевода.

Пациентов, отвечающих на терапию ИПП, рекомендовано исключать из группы больных ЭоЭ. Чтобы определить оптимальную тактику лечения, ученые рекомендуют разделить пациентов на две группы: пациенты с истинным ЭоЭ должны получать терапию кортикостероидами; пациенты с ГЭРБ и эозинофилией пищевода, отвечающие на лечение ИПП, должны продолжать терапию ИПП, считают ученые.

Все вышеперечисленные факторы приводят к развитию выраженного иммунновоспалительного процесса, имеющего хронический характер, медленно прогрессирующее течение с исходом в склероз слизистой и подслизистой слоев стенки пищевода, развитием стриктур пищевода, клинически проявляющихся основным клиническим симптомом эозинофильного эзофагита — дисфагией.

Данная группа ученых разработала эффективную схему диагностики и лечения пациентов с возможным диагнозом: «Эозинофильный эзофагит». В выпущенном ими руководстве рассмотрены стандарты проведения биопсии при подозрении на ЭоЭ. Эксперты установили, что нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ сохраняется примерно в 20–30 % случаев. Поэтому биопсия должна проводиться у пациентов с дисфагией даже в случае отсутствия изменений слизистой оболочки при визуальном осмотре. Для получения корректных гистологических результатов необходимо проводить забор материала из двух частей пищевода: проксимальной и дистальной, причем 100 % чувствительно-

стью обладает исследование не менее 5 биоптатов. Чтобы отличить болезнь от эозинофильного гастроэнтерита, должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки.

Для стандартизации данных морфологического исследования выделены малые (неспецифичные) и большие (специфичные) эндоскопические признаки ЭоЭ. Наличие больших признаков является обязательным для установления диагноза, однако они не патогномичны для ЭоЭ и не исключают других заболеваний.

Большие признаки:

1. Более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (x400).
2. Эозинофильные микроабсцессы (скопление 4 и более эозинофилов в пределах эпителиального пласта).
3. Поверхностно-расположенные эозинофильные инфильтраты.
4. Дегрануляция эозинофилов.

Малые признаки:

1. Гиперплазия базального слоя эпителия (более 20 % толщины эпителия).
2. Межклеточный отек.
3. Увеличение числа и удлинение сопочков собственной пластинки слизистой оболочки (более 75 % толщины эпителия), склероз собственной пластинки.
4. Увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов и мастоцитов.

Диета должна быть рекомендована всем детям с установленным диагнозом: «Эозинофильный эзофагит». В отношении эффективности и необходимости специальной диеты у взрослых нет единого мнения. Сообщается, что у 37 % взрослых пациентов диета не дает положительного результата. Взрослым пациентам рекомендуется исключить из рациона субъективно плохо переносимые продукты, а также продукты, к которым была определена сенсibilизация по результатам кожных и серологических тестов. Рекомендованы дозы кортикостероидов при ЭоЭ у детей и взрослых.

Утверждалось, что в проводимых исследованиях не было случаев развития гиперэозинофильного синдрома, злокачественных опухолей или предраковых изменений слизистой пищевода. Начавшись в детском или юношеском возрасте, эозинофильный эзофагит приобретает первично хроническое течение, постепенно приводя к развитию стриктур и сужений пищевода, дисфагии, необходимости эндоскопических или даже хирургических вмешательств [1]. Однако целый ряд вопросов, связанных с данным заболеванием (характер течения,

возможность долговременной ремиссии и самоизлечения, длительность терапии кортикостероидами и др.), остаются недостаточно изученными и требуют продолжения исследований.

«Рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита в детском возрасте», опубликованные в 2014 г.

В январе 2014 г. изданы «Рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита в детском возрасте» под редакцией Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJP. Авторами была рассмотрена соответствующая литература из поисков PubMed, CINAHL и недавних руководств. При отсутствии доказательной базы рекомендации отражали экспертное мнение авторов. Окончательный консенсус был достигнут в ходе 3 очных заседаний гастроэнтерологического комитета и 1 телеконференции.

Результаты:

Согласно данным рекомендациям, основой лечения являются элиминационная диета (целевая или эмпирическая элиминационная диета, формула на основе аминокислот) и/или принятые внутрь местные кортикостероиды. Системные кортикостероиды должны быть зарезервированы для тяжелых симптомов, требующих быстрого облегчения, или там, где другие методы лечения потерпели неудачу. Расширение пищевода является одним из вариантов лечения у детей с ЭоЭ, которые имеют стеноз пищевода, не реагирующий на медикаментозную терапию [8]. Поддерживающее лечение может потребоваться в случае частых рецидивов, хотя оптимальный режим и длительность лечения должны быть определены [16].

«Клинические рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита AGA, 2020»

Институт AGA — «Американская Гастроэнтерологическая Ассоциация» и совместная целевая группа по аллергологии-иммунологии в мае 2020 г. опубликовали клинические рекомендации по ведению эозинофильного эзофагита.

Руководящая группа включала: Икуо Хирано (председатель), Ингве т. Фальк-Иттер, Мэтью А. Ранк, Нил Х. Столлман, Кеннет Ванг, Дэвид Р. Стукус, Мэтью Гринхоут, Раджив Н.Шараф и Эдмонд С. Чан. В состав группы технического обзора вошли: Гленн Фурута, Эван Деллон, Джонатан Спергел, Сима Асевес, Мэтью Гринхоут Ингве Фальк-Иттер, Мэтью А. Ранг и Раджив Шараф.

В последние 25 лет произошел переход от небольших тематических серий и обсервационных исследований к более крупным международным многоцентровым рандо-

мизированным контролируемым испытаниям (РКИ) как медицинской, так и диетической терапии. Рекомендации применимы к краткосрочному лечению ЭоЭ, поскольку нынешняя доказательная база в основном состоит из испытаний продолжительностью от 2 до 16 недель. В рекомендациях использовали подход GRADE (Сис-

стема классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) — это метод оценки достоверности в доказательствах (также известный как качество доказательств или оценки достоверности результатов) и усиление рекомендаций в сфере здравоохранения. Таблица 1 демонстрирует данный метод оценки достоверности.

Таблица 1 — Оценка рекомендаций AGA, 2020

Система GRADE		
Уровень доказательств	определение	
Высокий	Мы абсолютно уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта	
Умеренный	Мы умеренно уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но есть вероятность, что он существенно отличается	
Низкий	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта	
Очень низкий	У нас очень мало уверенности в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет существенно отличаться от оценки эффекта	
Отсутствие доказательств	Имеющихся доказательств недостаточно для определения истинного эффекта	
Оценка рекомендаций AGA		
Сила рекомендаций	Формулировка в гайдлайне	Для клинициста
Сильная	AGA рекомендует	Большинству пациентов необходимо соблюдать эти рекомендации
Условная	AGA предлагает	Индивидуальный подход в лечении пациента по усмотрению врача
Рекомендация отсутствует	AGA не дает рекомендаций	Отсутствие доверия к рекомендации

В рекомендациях использовался формат PICO, который формулирует клинический вопрос путем определения конкретной популяции (P), вмешательства (I), компаратора (C) и результатов (O). Команда экспертов разработала клинически значимые вопросы. Каждый из выбранных вопросов PICO был рассмотрен в этом обзоре с использованием системы оценок GRADE, за исключением двух вопросов PICO, которые были рассмотрены с использованием формата повествовательного обзора.

Вопрос 1. Следует ли применять ингибиторы протонной помпы у пациентов с эозинофилией пищевода?

У пациентов с симптоматической эозинофилией пищевода AGA/JTF предлагает использовать ингибирование протонной помпы при отсутствии лечения (условная рекомендация, очень некачественные доказательства).

После исключения вторичных причин эозинофилии пищевода симптоматическая эозинофилия пищевода теперь рассматривается как синоним ЭоЭ. ИПП (PPI) позиционируются как эффективный, первичный терапевтический вариант для некоторых пациентов с ЭоЭ. Основываясь на их давнем профиле безопасности и простоте введения, пациенты могут предпочесть начать с этой

формы терапии до начала испытаний глюкокортикостероидов или элиминационных диет. Важно отметить, что Европейская и Международная консенсусная рекомендация недавно исключила исследование PPI из диагностических критериев ЭоЭ.

Вопрос 2. Следует ли применять топические глюкокортикостероиды у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать местные глюкокортикостероиды при отсутствии лечения (сильная рекомендация, умеренное качество доказательств). Восемь двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, в которых приняли участие 437 пациентов, в среднем в течение 8 недель сравнивали лечение топическим будесонидом или топическим флутиказоном с плацебо. В 65 % топические глюкокортикостероиды индуцировали гистологическую ремиссию, в отличие от плацебо — 85 % отсутствия гистологической ремиссии. В краткосрочных исследованиях продолжительностью ≤3 месяцев не было выявлено повышенного риска развития побочных эффектов у пациентов, получавших стероиды, по сравнению с плацебо. В настоящее время проводятся долгосрочные исследования, проспективно оценивающие безопасность местного при-

менения глюкокортикостероидов, включая функцию надпочечников и подавление роста у детей. Важно учитывать, что одни и те же ингаляционные стероидные препараты считаются очень безопасными для применения у детей и взрослых с астмой и регулярно используются в первичном лечении этого заболевания. Хотя Американское Управление по контролю за продуктами и лекарствами еще не одобрило никаких лекарств для лечения ЭоЭ, Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило таблетированную формулу будесонида для ЭоЭ в 2018 г.

Вопрос 3. Следует ли применять системные глюкокортикостероиды у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает местные, а не пероральные глюкокортикостероиды (условная рекомендация, доказательства умеренного качества). Было проведено только одно рандомизированное исследование топических и системных глюкокортикостероидов у 80 детей с ЭоЭ. Преднизолон давали в дозе 1 мг/кг два раза в день. Системные осложнения были увеличены на 40 %, включая увеличение веса и появление кушингоидов. Потенциальные преимущества системных глюкокортикостероидов у пациентов с ЭоЭ, рефрактерных к местным глюкокортикостероидам, в настоящее время неизвестны.

Вопрос 4. Следует ли применять элементарную диету у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать элементарную диету вместо какого-либо лечения (условная рекомендация, доказательства умеренного качества). Вызывает озабоченность трудность соблюдения элементарных диет по таким причинам, как вкус, практическая реализация в контексте общих диетических альтернатив и стоимость. Вред включает в себя вмешательство в развитие оральной моторики у детей, социальную изоляцию, созданную ограничениями питания, затраты на элементарную формулу и бремя повторных эндоскопий при постепенном повторном введении пищи. С точки зрения пищевой аллергии может существовать некоторый риск развития *de novo* IgE-опосредованной пищевой аллергии у ранее толерантных пациентов на элиминационных диетах для ЭоЭ, как это было отмечено в единичных случаях при ЭоЭ, а также при атопическом дерматите. В исследованиях для взрослых доля участников, достигших гистологической ремиссии, была ниже, чем в педиатрических исследованиях.

Вопрос 5. Следует ли применять эмпирическую пищевую элиминационную диету у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать эмпирическую элиминационную диету из шести продуктов (условная рекомендация, доказательства низкого качества). В предыдущих рекомендациях AGA использовалась диета с исключением 6 высокоаллергенных продуктов: молока, пшеницы, рыбы и морепродуктов, орехов, яиц, сои. Несколько исследований были пересмотрены с использованием эмпирических элиминационных диет, которые ограничивали количество избегаемых продуктов до 1 (молоко), 2 (молоко, пшеница) или 4 (молоко, пшеница, соя и яйца) [17]. Обязательно при элиминационной диете должны учитываться семейные традиции и приверженность пациентов к лечению.

Вопрос 6. Следует ли использовать алергологическое тестирование для выявления пищевых триггеров у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает основанную на тестировании аллергии элиминационную диету при отсутствии лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Комментарий: из-за потенциальной ограниченной точности имеющихся в настоящее время тестов на аллергию для выявления специфических пищевых триггеров пациенты могут предпочесть альтернативную медицинскую или диетическую терапию исключительно тестовой элиминационной диете [18].

Вопрос 7. Следует ли рекомендовать поддерживающую терапию пациентам с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ в стадии ремиссии после кратковременного применения топических глюкокортикостероидов AGA/JTF предполагает продолжение приема топических глюкокортикостероидов после прекращения лечения (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Ретроспективные исследования, данные плацебо из РКИ и наблюдательные когортные исследования подтверждают вероятную хроническую природу симптомов и гистопатологию ЭоЭ, если она не лечится или лечение прекращается. Спонтанная ремиссия заболевания была зарегистрирована, но встречается редко как в педиатрической, так и в терапевтической практике, с ограниченным описанием в литературных источниках [19]. Кроме того, имеющиеся данные у взрослых, хотя и ретроспективные, продемонстрировали возможность долгосрочного прогрессирования от воспаления до стриктур пищевода у части

пациентов с ЭоЭ без лечения. В настоящее время существует очень мало исследований и, следовательно, очень мало фактических данных для определения того, что представляет собой эффективная поддерживающая терапия при ЭоЭ. До тех пор, пока не будет получено больше данных, дальнейшее использование ИПП, топических глюкокортикостероидов или элиминационных диет является разумным вариантом.

Вопрос 8. Следует ли использовать расширение пищевода у пациентов с ЭоЭ?

У взрослых пациентов с дисфагией из-за стриктуры, связанной с ЭоЭ, AGA/JTF предполагает эндоскопическую дилатацию по сравнению с отсутствием дилатации (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств). Комментарий: расширение пищевода не устраняет воспаление пищевода, связанное с ЭоЭ, а лишь улучшает самочувствие пациентов. Технический обзор не выявил смертности, связанной с дилатацией. Общая частота перфорации составила 0,4 %, а значительное желудочно-кишечное кровотечение — 0,1 % после дилатации. Ретроспективные серии наблюдений выявили необходимость поддерживающей дилатации в среднем каждые 2 года.

Вопрос 9. Следует ли применять антиинтерлейкин-5-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать антиинтерлейкин-5-терапию только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях). Было проведено три РКИ: 2 — с использованием меполизумаба (1 — с участием взрослых и 1 — с участием детей) и 1 — с использованием реслизумаба (дети). Требуются дальнейшие исследования.

Вопрос 10. Следует ли применять антиинтерлейкин-13-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF рекомендует использовать терапию анти-IL-13 или анти-IL-4 рецептор-α для ЭоЭ только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях). Были проведены исследования нескольких препаратов: QAX576 и дупилумаб (моноклонального антитела против рецептора IL-4-α, ингибирующего сигнализацию как IL-13, так и IL-4). Доказано снижение гистологической и эндоскопической активности IL-13 и IL-4 у пациентов с ЭоЭ. Хотя эти новые предварительные результаты кажутся благоприятными, использование анти-IL-13-терапии в ЭоЭ в настоящее время не рекомендуется для клинического применения вне клинических испытаний.

Вопрос 11. Следует ли применять анти-IgE-терапию у пациентов с ЭоЭ?

Анти-IgE-терапия в настоящее время одобрена для применения у пациентов с умеренной и тяжелой персистирующей атопической астмой и у пациентов с хронической крапивницей, которые рефрактерны к терапии первой линии. Это исследование не продемонстрировало никаких изменений в эозинофилии пищевода или уменьшения симптомов.

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает отказаться от использования анти-IgE-терапии для ЭоЭ (условная рекомендация; очень некачественные доказательства).

Вопросы 12–15. Следует ли применять монтелукаст, кромоны, иммуномодуляторы или анти-ФНО-терапию у пациентов с ЭоЭ?

У пациентов с ЭоЭ AGA/JTF предлагает использовать монтелукаст, кромогликат натрия, иммуномодуляторы и анти-ФНО только в контексте клинического исследования (никаких рекомендаций; пробел в знаниях).

Учитывая немногочисленность исследований и низкое качество доказательной базы, использование монтелукаста, кромогликата натрия, иммуномодуляторов и анти-ФНО-терапии не рекомендуется для клинического применения.

Вопрос 16. Следует ли использовать повторную эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС) для оценки состояния пациентов с ЭоЭ после изменения курса лечения?

Как правило, улучшение объективных параметров эндоскопии и морфобиопсии было более устойчивым, чем субъективное улучшение самочувствия. Более того, несмотря на гистологическую ремиссию, могли сохраняться клинические симптомы дисфагии. Рекомендуемая частота ЭГДС с биопсией во время клинического наблюдения определяется как пробел в знаниях и может варьироваться в зависимости от тяжести начальной клинической картины. Предположение о том, что уменьшение эозинофилии пищевода предотвратит прогрессирующие последствия ремоделирования заболевания, требует подтверждения в проспективных, долгосрочных исследованиях. Хотя это не является официальной рекомендацией данного руководства, использование повторной ЭГДС с биопсией для оценки активности заболевания после изменения терапии является разумным.

Вопрос 17. Каково ведение пациентов, которые становятся бессимптомными после первоначального лечения ИПП?

Недавно опубликованные европейские и международные консенсусные заявления ис-

ключили исследование ИПП из диагностических критериев ЭоЭ. Основываясь на этом пересмотренном определении ЭоЭ (обновленные международные консенсусные диагностические критерии эозинофильного эзофагита: Материалы конференции «согласие»), использование повторной ЭГДС с биопсией после терапии ИПП будет следовать тому же обоснованию, что и рекомендация 16.

Выводы:

При приеме внутрь топические глюкокортикостероиды были единственной терапией, получившей сильную рекомендацию, данные подтверждали условные рекомендации по ИПП и диетотерапии, а также по расширению пищевода. Активно изучается вопрос об использовании новых, целенаправленных биологических методов лечения ЭоЭ. Общая тема, очевидная как в руководстве, так и в сопутствующем техническом обзоре, включает необходимость единообразных конечных точек в клинических испытаниях для облегчения содержательных сравнений между ними [20].

Включение ЭоЭ в международную классификацию болезней

В 2008 г. ЭоЭ был включен в МКБ-9 наряду с эозинофильным гастритом, гастроэнтеритом, колитом, с присвоением кода «530.13».

При кодировании по МКБ-10 ЭоЭ не имел самостоятельного кода. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10):

K20 Эзофагит

K22.2 Непроходимость пищевода

Стеноз пищевода

Стриктура пищевода

МКБ-11 была представлена на 144-м заседании Исполнительного совета в январе 2019 года и утверждена в рамках 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в мае 2019 г. Классификация вступит в силу с 1 января 2022 г. Эозинофильному эзофагиту присвоен код DA24.1.

Выводы

В последние годы изучение ЭоЭ достигло качественно нового уровня: были проведены и закончены крупные рандомизированные контролируемые исследования, опубликованы результаты систематических обзоров, пересмотрены ключевые пункты этиопатогенеза заболевания. В настоящее время ставится под сомнение связь развития ЭоЭ с конкретными антигенами, тогда как генетически обусловленное нарушение барьерной функции пищевода и предрасположенность к раз-

витию иммунного ответа по пути активации Т-хелперов 2-го типа признаны ключевыми звеньями патогенеза заболевания. Проведение дифференциальной диагностики ЭоЭ с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью считается нецелесообразным, поскольку данное заболевание зачастую служит дополнительным фактором, усугубляющим течение эозинофильного эзофагита. Патогенез эозинофильного эзофагита, а также методы диагностики, лечения и профилактики находятся и сейчас на стадии глубокого изучения и совершенствования. Проблему ЭоЭ следует рассматривать как междисциплинарную, поскольку она предполагает взаимодействие педиатра и/или терапевта, аллерголога, гастроэнтеролога, диетолога, эндоскописта и патоморфолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин ВТ, Баранская ЕК, Трухманов АС, Кайбышева ВО. Эозинофильный эзофагит. Москва, РФ: ООО «АИСПИ РАН»; 2013. 80 с.
2. Кайбышева ВО, Кашин СВ, Михаева ЛМ, Видяева НС, Куваев РО, Галкова ЗВ, Ильчишина ТА, Печникова ВВ, Никонов ЕЛ, Шаповальянц СГ. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная Гастроэнтерология*. 2019; 8(1):58-83.
3. Hannah P. Kim, MD and Evan S. Dellon, An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2018; Jun; 14(6): 358-366.
4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*. 1993;38:109-16.
5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128:3-20.
7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
8. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schäppi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management

- guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18.
9. Кайбышева ВО, Федоров ЕД, Михалева ЛМ, Эрдес СИ, Лохматов ММ, Тертычный АС, Иванова ЕВ, Никонов ЕА и др. Основные положения рекомендаций Европейского общества по изучению эозинофильного эзофагита. *Доказательная Гастроэнтерология.* 2018;7(3):65-90.
 10. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054-59.
 11. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.
 12. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.
 13. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011;24:E11-E15.
 14. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:598-600.
 15. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, Putnam PE, Rothenberg ME. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1328-36.
 16. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43(2):219-29.
 17. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KYA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(11):1698-1707 e1697.
 18. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;
 19. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(6):1111-19.
 20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Falck-Ytter YT. ACG clinical guideline: AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. 2020;158:1776-86.
 4. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Digestive Diseases and Sciences.* 1993;38:109-16.
 5. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology.* 2007;133:1342-63.
 6. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:3-20.
 7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol.* 2013;108:679-92.
 8. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, Chong S, Gottrand F, Husby S, Lionetti P, Mearin ML, Ruemmele FM, Schäppi MG, Staiano A, Wilschanski M, Vandenplas Y. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:107-18.
 9. Kaybysheva VO, Fedorov ED, Mikhaleva LM, Erdes SI, Lokhmatov MM, Tertychnyy AS, Ivanova EV, Nikonov EL i dr. Osnovnye polozheniya rekomendatsiy Evropeyskogo obshchestva po izucheniyu eozinofil'nogo ezofagita. *Dokazatel'naya Gastroenterologiya.* 2018;7(3):65-90. (In Russ.)
 10. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1054-59.
 11. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:173-82.
 12. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:1066-78.
 13. Lucendo AJ, Frigal-Ruiz AB, Rodriguez B. Boerhaave's syndrome as the primary manifestation of adult eosinophilic esophagitis. Two case reports and a review of the literature. *Dis Esophagus.* 2011;24:E11-E15.
 14. Straumann A, Bussmann C, Zuber M, Vannini S, Simon HU, Schoepfer A. Eosinophilic esophagitis: analysis of food impaction and perforation in 251 adolescent and adult patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:598-600.
 15. Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C, Buckmeier BK, Cohen MB, Heubi JE, Putnam PE, Rothenberg ME. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1328-36.
 16. Liacouras CA, Spergel J, Guber LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. *Gastroenterol Clin N Am.* 2014;43(2):219-29.
 17. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, Davis CM, Manuel-Rubio M, Marcus S, Shaykin R, Sulkowski M, Johnson K, Ross JN, Riffle ME, Groetch M, Melin-Aldana H, Schady D, Palac H, Kim KYA, Wershil BK, Collins MH, Chehade M. Efficacy of a 4-food elimination diet

REFERENCES

1. Ivashkin VT, Baranskaya EK, Trukhmanov AS, Kaibysheva VO. Eosinophilic esophagitis. Moscow, RF: OOO AISPI RAN; 2013. 80 p. (In Russ.)
2. Kaibysheva VO, Kashin SV, Mikhaleva LM, Vidyayeva NS, Kuvaev RO, Galkova ZV, Ilchishina TA, Pechnikova VV, Nikonov EL, Shapovalyants SG. Eosinophilic esophagitis: a modern view of the problem and our own clinical observations. *Evidence-based Gastroenterology.* 2019;8(1):58-83. (In Russ.)
3. Hannah P. Kim, MD and Evan S. Dellon, An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2018; Jun; 14(6): 358-366.

- for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1698–1707 e1697.
18. Molina-Infante J, Arias A, Alcedo J, et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2-4-6 Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017.
19. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1111-19.
20. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Falck-Ytter YT. ACG clinical guideline: AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. 2020;58:1776-86.

Поступила 20.10.2020

Received 20.10.2020

Принята в печать 22.12.2020

Accepted 22.12.2020

Сведения об авторах:

Чеченкова Елена Валерьевна — ассистент кафедры педиатрии УО «Гомельский государственный медицинский университет»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Саванович Ирина Ивановна — к.м.н., доцент, заведующий 2-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»; <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

Автор, ответственный за переписку:

Чеченкова Елена Валерьевна — e-mail: lenaj@mail.ru

Information about authors:

Elena V. Chechenkova — Assistant Lecturer at the Department of Pediatrics of the EI «Gomel State Medical University»; e-mail: lenaj@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4233-5733>

Irina I. Savanovich — Candidate of Medical Science, Associate Professor, Head of the Second Department of Childhood Diseases of the EI «Belarusian State Medical University»; <https://orcid.org/0000-0001-9843-7347>

Corresponding author:

Elena V. Chechenkova — e-mail: lenaj@mail.ru