На правах рукописи

ВЯЗАНКИНА СВЕТЛАНА СВЯТОСЛАВОВНА

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.11. Детская хирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:
Доктор медицинских наук, доцент **Макарова Светлана Геннадиевна**

Доктор медицинских наук, доцент **Лохматов Максим Михайлович**

Официальные оппоненты:
Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Эрдес Светлана Ильинична

Доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства»

Батаев Саидхасан Магомедович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «____» «_____» 2026 года в «____» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ "Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей" Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект,2, стр. 1 и на сайте http:// www.nczd.ru

Автореферат разослан «_____»_____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – хроническое, медленно прогрессирующее иммуноопосредованное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки (СО) пищевода (15 и более эозинофильных лейкоцитов в поле зрения микроскопа высокого разрешения при увеличении х 400 или более 60 в 1 мм^2), развитием субэпителиального и подслизистого фиброза, клинически проявляющееся дисфункцией пищевода (дисфагия, обтурация пищевода пищевым комком, рвота проглоченной пищей и др.). В результате длительного течения ЭоЭ развивается необратимое ремоделирование тканей пищевода, формируется фиброз собственной пластинки и постепенное сужение просвета пищевода. Стеноз пищевода может привести к нарушению пищевого поведения и нутритивного статуса ребенка и значимо ухудшить качество жизни пациента и его семьи. Осложненное течение ЭоЭ может потребовать применения системных кортикостероидов и хирургического лечения - эндоскопической дилатации пищевода (Dhar A., 2023, Клинические рекомендации «Эозинофильный эзофагит», 2025).

В настоящее время отмечается рост распространённости и заболеваемости ЭоЭ среди детей и взрослых. Среди детей, которым была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), ЭоЭ обнаруживается в среднем в 2,3–6,8% случаев (Dellon E.S.,2018). При обследовании пациентов с жалобами на дисфагию вероятность выявления ЭоЭ значительно выше и составляет 12–23% случаев (Young E., 2022). Большинство пациентов с ЭоЭ имеют коморбидные атопические заболевания (бронхиальную астму, пищевую аллергию, аллергический ринит, атопический дерматит, крапивницу) (Hill D.A., 2018).

ЭоЭ относится к гастроинтестинальным проявлениям пищевой аллергии (ПА), в основе которых лежат смешанные иммуноглобулин Е (IgE)-опосредованные и клеточные механизмы. Согласно современной классификации реакций гиперчувствительности, патогенетические механизмы ЭоЭ могут быть отнесены к клеточно-опосредованным реакциям гиперчувствительности (IVb тип) или к механизмам, связанным с повреждением эпителиального барьера (V тип). «Ключевыми» цитокинами для IVb типа реакций являются интерлейкины (IL)-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31, которые отражают наличие Т2-ассоциированного воспаления и связаны с привлечением в ткани эозинофилов, базофилов и тучных клеток. Дисфункция эпителиального барьера связана с «аларминами» (тимусным стромальным лимфопоэтином (TSLP), IL-25, IL-33), которые локализуются в подслизистом слое и синтезируются в ответ на повреждение клеток эпителия, стимулируя активацию как врожденного, так и специфического иммунного ответа (Jutel M., 2024). Длительное повреждение СО пищевода иммунокомпетентными клетками приводит к нарушению ее структуры и функции, прогрессирующему субэпителиальному фиброзу, и впоследствии – к формированию стриктур пищевода. Установлено, что с каждым дополнительным годом несвоевременно диагностированного ЭоЭ и при отсутствии лечения заболевания риск обнаружения стриктуры увеличивается на 9% (Shahee N.J., 2018). Существуют также данные, что при естественном течении ЭоЭ без медикаментозной терапии стеноз пищевода возникает у 39% пациентов детского возраста и у 76% взрослых пациентов с ЭоЭ (Dellon E.S.,2018).

У пациентов с ЭоЭ отмечается вариабельность по характеру клинических проявлений: по возрасту начала, симптомам, сопутствующим заболеваниям, течению заболевания и ответу на

терапию. Для детей младшего возраста более характерны отмечаются жалобы на тошноту, боль в животе, изжогу, регургитацию, задержку физического развития и редко наблюдаются дисфагия и обтурация пищевода пищевым болюсом. Последние проявления ЭоЭ обычно наблюдаются у взрослых и пациентов старше 12 лет. При этом, в каждом конкретном случае клинические проявления заболевания индивидуальны и также зависят от коморбидных состояний.

Выделяют воспалительный и фибростенотический фенотип ЭоЭ, которые характеризуются разной степенью активности заболевания, разными эндоскопическими и морфологическими изменениями в тканях пищевода (Warners M.J., 2018). По данным обзоров, представленных в руководстве BSG и BSPHGAN в 2022 году, стеноз пищевода встречается примерно у 10% пациентов (Dhar A., 2022).

Основными подходами к лечению ЭоЭ является применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), топических глюкокортикостероидов (тГКС) и назначение элиминационной диеты. Пациентам с возраста 1 года с резистентным к стандартной консервативной терапии течением заболевания рекомендована инициация биологической терапии ингибитором IL-4/IL-13 (дупилумаб). Контроль эффективности терапии проводится через 8–12 недель от её начала с помощью проведения ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов СО пищевода. При формировании стеноза, как правило, возникает необходимость в проведении хирургического лечения: дилатации или бужирования пищевода (Dhar A., 2023).

Таким образом, своевременная эндоскопическая диагностика и клинико-лабораторное фенотипирование ЭоЭ у детей является актуальной научно-практической задачей, решение которой позволит оптимизировать ведение детей с данным заболеванием, предотвратить прогрессирование заболевания и инвалидизацию пациентов.

Степень разработанности темы

Несмотря на наличие четких морфологических диагностических критериев ЭоЭ, клиническая дифференциальная диагностика ЭоЭ и других причин дисфагии у детей остается затруднительной (Dhar A., 2023). ЭоЭ у детей характеризуется симптомами затрудненного глотания, болями в грудной клетке и животе и ГЭРБ-подобными симптомами, которые часто встречаются при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и других заболеваниях верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), что существенно затрудняет своевременную диагностику ЭоЭ и требует разработки дифференциально-диагностического подхода с учетом клинических и иммунологических особенностей заболеваний (Ryan M. A., 2024).

Выделены воспалительный и фибростенотический фенотипы ЭоЭ с различным сроком развития и риском формирования стриктур пищевода, однако факторы риска развития фибростенотического течения у детей не сформированы в четкие прогностические критерии (Ruffner M. A., 2020).

Активно изучается роль цитокинов в патогенезе ЭоЭ и ремоделировании пищевода, а также использование сывороточных биомаркеров с целью мониторинга активности заболевания, однако до настоящего времени данный метод не используется в рутинной практике (Votto M., 2021; Marulo S., 2025).

Рекомендации по лечению детей с ЭоЭ подразумевают использование трех основных стратегий: ИПП, тГКС или элиминационную диету, в то же время четкие критерии выбора

стартовой медикаментозной терапии с учетом клинико-иммунологического фенотипа заболевания и алгоритмы диетотерапии с учетом показателей нутритивного статуса у детей в настоящее время не сформулированы (Oliva S., 2025). Эндоскопическая дилатация при формировании стриктур пищевода у пациентов с ЭоЭ описана как безопасное и эффективное дополнение к консервативной терапии, позволяющее улучшить качество жизни пациентов, однако критерии отбора пациентов для данного вмешательства и роль хирургической коррекции сопутствующих анатомических и функциональных нарушений у детей с ЭоЭ остаются недостаточно изученными (Richter J. E., 2018).

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в понимании патогенеза и вариантов течения ЭоЭ у детей, степень разработанности вопросов, связанных с персонализированным ведением детей с ЭоЭ с учетом клинических проявлений и иммунопатогенетических особенностей заболевания, остается недостаточной.

Цель исследования

Разработать тактику персонализированного ведения детей с эозинофильным эзофагитом на этапах диагностики и лечения с учетом фенотипов заболевания.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности клинической характеристики детей с эозинофильным эзофагитом в сравнении с пациентами с иными причинами эозинофилии пищевода и с эзофагитом без эозинофилии.
2. Охарактеризовать возрастные особенности клинических проявлений у детей с эозинофильным эзофагитом.
3. Выявить факторы риска стенозирования пищевода на основании анализа различий клинических характеристик детей с воспалительным и фибростенотическим фенотипом заболевания.
4. Изучить взаимосвязь иммунологических маркеров Т2-воспаления со степенью активности эозинофильного эзофагита у детей и определить особенности цитокинового профиля пациентов с фибростенотическим фенотипом заболевания.
5. Разработать алгоритм диетологического сопровождения детей с эозинофильным эзофагитом на основании оценки нутритивного статуса и аллергологического обследования и оценить эффективность комплексных консервативных стратегий с его использованием.
6. Обосновать применение хирургических методов лечения в комплексном ведении пациентов с фибростенотическим вариантом течения эозинофильного эзофагита.

Научная новизна

Впервые в педиатрической практике:

- установлены различия клинико-анамнестических характеристик детей с эозинофильным эзофагитом по сравнению с пациентами с рефлюкс-эзофагитом без эозинофилии пищевода, позволяющие оптимизировать дифференциальную диагностику: доказано, что для ЭоЭ патогномоничными симптомами являются обтурация пищевода пищевым болюсом ($p<0,001$), дисфагия ($p<0,001$) и боли в животе ($p<0,001$), в отличие от преобладания ГЭРБ-подобной симптоматики при рефлюкс-эзофагите у детей; выявлена ассоциация эозинофилии слизистой

оболочки пищевода с коморбидным течением пищевой аллергии и атопического дерматита ($p<0,001$).

- установлена высокая диагностическая ценность опросника Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) для выявления скрытой дисфагии по сравнению со стандартным сбором жалоб при клиническом осмотре, особенно у пациентов с ЭоЭ в возрасте от 1 до 11 лет ($p=0,005$).

- выявлены и систематизированы факторы риска развития фибростенотического фенотипа ЭоЭ у детей: ранний дебют заболевания, длительная задержка диагностики, наличие не-IgE-опосредованной формы пищевой аллергии и структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера.

- установлено, что сывороточный уровень IL-33 ≥1315,0 пг/мл является высокочувствительным и специфичным биомаркером фибростенотического течения ЭоЭ (AUC ROC 0,931±0,045; $p<0,001$) и предиктором формирования стриктур пищевода, что открывает возможности для малоинвазивной стратификации риска развития стеноза при ЭоЭ у детей.

- установлено, что у 80% пациентов со стенозом пищевода адекватная консервативная противовоспалительная и диетотерапия приводит к расширению просвета пищевода без необходимости эндоскопической дилатации; обоснована эффективность лапароскопической фундопликации по Ниссену в предотвращении рецидивов фибростеноза у пациентов с сопутствующими анатомическими нарушениями желудочно-пищеводного перехода.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволили выявить значимые дифференциально-диагностические клинические признаки ЭоЭ у детей по сравнению с пациентами с рефлюкс-эзофагитом, охарактеризовать особенности клинических характеристик у детей разных возрастных групп и выявить факторы риска развития стеноза пищевода у детей. Важной находкой является то, что у детей с эозинофилией пищевода на фоне иных причин (системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника и др.) часто встречаются сопутствующие аллергические заболевания, что требует дальнейшего изучения патофизиологических механизмов данного феномена, а с практической точки зрения – участия аллерголога в ведении этих пациентов.

Результаты исследования впервые позволили охарактеризовать клинико-анамнестические особенности, позволяющие дифференцировать ЭоЭ от других поражений пищевода на амбулаторном этапе, что сокращает время до верификации диагноза. Установленная высокая диагностическая ценность опросника DSQ открывает возможность для использования данного инструмента в скрининге «скрытой» дисфагии, особенно у детей 1-11 лет, что дополняет стандартный клинический осмотр и может способствовать ранней диагностике заболевания и предотвращению формирования фибростенотических осложнений.

Идентифицированы факторы риска развития фибростенотического варианта течения ЭоЭ: ранний дебют заболевания, коморбидная не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии, структурно-функциональные нарушения желудочно-пищеводного сфинктера, что позволяет выделить группу пациентов с высоким риском возникновения фибростеноза пищевода и рекомендовать более частый мониторгинг заболевания и больший объем медикаментозной терапии.

Впервые описана роль IL-33 как специфического биомаркера фибростенотического течения ЭоЭ - это обеспечило патогенетическую основу для персонализированной стратификации пациентов по риску тяжелого течения заболевания, что позволяет избежать излишнего объема терапии у пациентов с благоприятным прогнозом и, напротив, своевременно назначить более высокие дозы противовоспалительной терапии и препараты таргетной терапии детям с высоким риском развития осложнений.

Доказанное преимущество таргетной биологической терапии ингибиторами IL-4/IL-13 служит основанием для пересмотра алгоритмов лечения детей с ЭоЭ и коморбидными Т2-ассоциированными заболеваниями в сторону ранней эскалации от топической противовоспалительной терапии к таргетной, обеспечивающей стойкий контроль над Т2-воспалением.

Установленная обратимость фибростенотических изменений пищевода при адекватной консервативной противовоспалительной и диетотерапии у большинства пациентов с сужением пищевода позволяет избежать хирургических вмешательств у значительной части пациентов со стенозирующим вариантом течения. В то же время, обоснованное применение лапароскопической фундопликации по Ниссену у пациентов с сопутствующей патологией кардиоэзофагеального перехода предотвращает рецидивирование фибростеноза пищевода и обеспечивает долгосрочную ремиссию ЭоЭ.

Разработанный алгоритм комплексного диетологического сопровождения на основе оценки нутритивного статуса и аллергологического обследования с использованием специализированных аминокислотных формул и персонализированной элиминационной диеты обеспечивает контроль над воспалением слизистой оболочки пищевода и коррекцию белково-энергетической недостаточности, характерной для трети пациентов детского возраста с ЭоЭ. Мультидисциплинарный подход с координированным участием педиатра, гастроэнтеролога, хирурга, аллерголога-иммунолога и диетолога, предложенный в работе, является необходимым стандартом организации помощи детям с ЭоЭ и служит моделью для внедрения в учреждениях здравоохранения на региональном и федеральном уровнях.

Полученные результаты позволяют оптимизировать раннюю диагностику, персонализировать выбор терапии, предотвратить развитие необратимых осложнений и улучшить качество жизни детей с ЭоЭ.

Методология и методы исследования

Выполнено проспективное когортное исследование. Работа осуществлялась на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва). В исследование был включен 181 ребенок, направленный на ЭГДС в связи с жалобами, свидетельствующими о поражении верхних отделов желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода. У 103 пациентов выявлена эозинофилия СО пищевода: у 78 детей диагностирован ЭоЭ, у 25 – эозинофильная инфильтрация пищевода на фоне иных заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, системные ревматологические заболевания и другие). В группу сравнения включены 78 пациентов с рефлюкс-эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

Клиническое обследование предусматривало детализированный сбор анамнеза с оценкой сопутствующих аллергологических заболеваний, клинических проявлений заболевания и определением тяжести ЭоЭ с использованием индекса I-SEE в соответствии с действующими рекомендациями. Эффективность консервативных и хирургических методов лечения

оценивалась с помощью динамики выраженности симптомов дисфагии по опроснику DSQ, изменению эндоскопической картины по шкале EREFS, а также по плотности эозинофильной инфильтрации в биоптатах СО пищевода. Статистическая обработка материала осуществлялась с применением современных методов, включающих описательную статистику, проверку статистической значимости различий при уровне значимости $p<0,05$.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения дерматологии, отделения аллергологии и иммунологии, отделения гастроэнтерологии, отделения эндоскопических исследований и консультативно-диагностического центра ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, детского хирургического отделения ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, хирургического отделения детского стационара Московского многопрофильного клинического центр «Коммунарка». Результаты исследования включены в лекционный курс программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки на кафедре педиатрии и общественного здоровья Института подготовки медицинских кадров ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России и в педагогический процесс кафедры социальной педиатрии и поликлинического обучения ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области».

Степень личного участия в работе

Автором осуществлен анализ отечественных и зарубежных публикаций, посвященных заявленной проблематике, на основании которого сформулированы цель, задачи и концепция исследования, разработан его дизайн и выделены подгруппы на отдельных этапах работы. Проведен подробный разбор медицинской документации всех пациентов, включенных в исследование, а также выполнена непосредственная клиническая работа с ними, включающая консультации, определение диагностического объема и организацию лабораторных и инструментальных методов обследования с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Создана и структурирована электронная база данных, выполнена статистическая обработка, аналитическая оценка и интерпретация полученных результатов. По материалам исследования подготовлены научные статьи, тезисы и доклады, отражающие основные положения диссертационной работы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У детей с эозинофилией слизистой оболочки пищевода (как у пациентов с ЭоЭ, так и у пациентов с эозинофилией пищевода по иным причинам) выявляется высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний, преимущественно пищевой аллергии, статистически значимо превышающая таковую у пациентов с рефлюкс-эзофагитом без эозинофилии пищевода. Для ЭоЭ патогномоничными симптомами являются обтурация пищевода пищевым болюсом, дисфагия, боли в животе и недостаточная прибавка массы тела, тогда как для рефлюкса-эзофагита без эозинофилии характерна преимущественно ГЭРБ-подобная симптоматика.
2. Опросник Dysphagia Symptom Questionnaire обладает высокой диагностической и прогностической значимостью, демонстрируя тесную корреляцию с выраженностью симптомов

дисфагии и эндоскопических изменений, что обосновывает его применение для оценки тяжести и мониторинга заболевания у детей.

3. Сывороточный уровень IL-33 является специфическим биомаркером фибростенотического фенотипа ЭоЭ у детей; пороговое значение IL 33 ≥1315,0 пг/мл обладает высокой диагностической ценностью для прогнозирования формирования стеноза пищевода и может служить основой для персонализированной стратификации риска фибростенозирования пищевода, позволяя избежать неоправданно большого объема противовоспалительной терапии у пациентов с благоприятным прогнозом и, напротив, своевременно назначить больший объем медикаментозной терапии у детей с высоким риском развития осложнений.

4. Разработанный алгоритм диетотерапии, основанный на учете индекса тяжести I-SEE, результатов аллергологического обследования, структуры пищевой аллергии и показателей нутритивного статуса (HAZ, BAZ), обеспечивает персонализированный подбор элиминационной диеты и нутритивной поддержки у детей с ЭоЭ. Его применение позволяет уменьшить активность эозинофильного воспаления слизистой оболочки пищевода в сочетании с нормализацией массы тела и роста при условии динамического наблюдения с пересмотром диетических ограничений и оценкой антропометрических показателей.

5. Фибростенотический фенотип ЭоЭ у детей ассоциирован с более ранним дебютом заболевания, значительной задержкой диагностики, наличием пищевой аллергии, в том числе не-IgE-опосредованной формы, и высокой частотой структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера. У детей с фибростенотическим вариантом ЭоЭ структурные изменения пищевода в большинстве случаев регрессируют на фоне интенсивной консервативной противовоспалительной терапии и элиминационной диеты без необходимости эндоскопической дилатации.

6. Наличие у 40% детей с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера определяет необходимость хирургической коррекции гастроэзофагеального перехода при неэффективности консервативной терапии. Лапароскопическая фундопликация по Ниссену в данной категории пациентов способствует достижению стойкой клинико-эндоскопической ремиссии эозинофильного эзофагита и предотвращает рецидивирование фибростенотических осложнений пищевода.

Степень достоверности результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется корректностью дизайна исследования, адекватным объемом выборки и использованием валидированных клинико-инструментальных и лабораторных методов. Исследование выполнено в формате проспективного когортного наблюдения на базе специализированного федерального центра, что обеспечивает однородность диагностических и лечебных подходов и повышает воспроизводимость данных. Формирование групп пациентов с ЭоЭ, с эозинофилией слизистой оболочки пищевода иной этиологии и с рефлюкс-эзофагитом без эозинофилии позволило провести корректные сопоставления и обеспечить достаточную статистическую мощность для анализа межгрупповых различий.

Для оценки клинических проявлений и тяжести заболевания использованы валидированные опросники и шкалы (Dysphagia Symptom Questionnaire, индекс тяжести ЭоЭ I-SEE,

эндоскопическая шкала EREFS), рекомендованные в международных и отечественных клинических рекомендациях по ЭоЭ, что обеспечивает сопоставимость полученных результатов с данными других авторов. Подтверждение диагноза с помощью ЭГДС с биопсией слизистой оболочки пищевода и морфологическое исследование биоптатов со стандартизированной оценкой плотности эозинофильной инфильтрации и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке пищевода соответствуют современным критериям диагностики заболевания. Изучение иммунологических маркеров Т2-воспаления выполнено с использованием общепринятых методик, что позволяет надежно интерпретировать их связь с клиническими характеристиками ЭоЭ.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением современных методов описательной и аналитической статистики, оценкой статистической значимости различий и разработкой прогностических моделей, что минимизирует влияние случайных факторов. Выявленные ассоциации между клиническими, эндоскопическими, морфологическими и иммунологическими показателями, а также между тактикой лечения (консервативной, диетологической и хирургической) и исходами заболевания логично согласуются с современными представлениями о патогенезе ЭоЭ у детей. Сформулированные выводы, положения и рекомендации диссертационного исследования аргументированы и являются логическим результатом системного анализа.

Апробация результатов

Материалы диссертационной работы были представлены на ряде научно-практических мероприятий: Школа здоровья (Россия, г. Волгоград, 2023), Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние Филатовские чтения — важные вопросы детского здоровья» (Россия, г. Владимир, 2023, г. Москва 2024, 2025 гг.); 56-й ежегодный конгресс ESPGHAN (Италия, Милан, 2024); I Всероссийский Форум с международным участием «Здоровье детей – национальный приоритет России» (Россия, г. Москва, 2024); FAAM-EUROBAT (Греция, Афины, 2024); научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Студеникинские чтения» (Россия, г. Москва, 2024); XI Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» (Россия, г. Москва, 2025), конференция ISAF–RHINA (Португалия, Лиссабон, 2025); XII Всероссийский Конгресс АДАИР (Россия, г. Москва, 2025).

Публикации по теме диссертации

По теме исследования опубликовано 11 печатных работ, из которых 8 статей – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук и входящих в базу данных Scopus, quartile 3 и 4; 3 тезиса – в материалах российских и зарубежных конгрессов.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов и объема проведенных исследований, 6 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка сокращений. Текст изложен на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирован 17 таблицами, 31 рисунком, содержит 2 клинических примера и 4 приложения. Список литературы включает 142 источника, из которых 13 отечественных и 129 иностранных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (директор – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ Фисенко А.П.) на базе лаборатории клинической иммунологии и нутрициологии Центра профилактической педиатрии (начальник центра - д.м.н. Макарова С.Г.). Обследование пациентов и сбор необходимых клинических данных выполнялись в отделении дерматологии и аллергологии (руководитель д.м.н., проф. Мурашкин Н.Н.), гастроэнтерологическом отделении (заведующий отделением — д.м.н., профессор Потапов А.С.), консультативно-диагностическом центре (руководитель — к.м.н. Петрачкова М.С.), хирургическом торакальном отделении (заведующий отделением — д.м.н. Алхасов А.Б.) НИИ детской хирургии (руководитель — д.м.н., профессор Дьяконова Е.Ю.), нефрологическом отделении (заведующий отделением — д.м.н., профессор Цыгин А.Н.) НИИ детской нефроурологии (руководитель — д.м.н., профессор Зоркин С.Н.), ревматологическом отделении НИИ детской ревматологии (руководитель — д.м.н., профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук Алексеева Е.А.), отделении психоневрологии и нейрореабилитации Центра детской психоневрологии (руководитель — д.м.н., профессор Кузенкова Л.М.). Эндоскопические исследования выполнялись в отделении эндоскопических исследований (заведующий отделением – д.м.н. Лохматов М.М.). Морфологические исследования были выполнены в патологоанатомическом отделении (заведующий отделением – Куликов К.А.). Лабораторные исследования осуществлялись в централизованной клинико-диагностической лаборатории (заведующая лабораторией - д.м.н. Е.Л. Семикина) и лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая лабораторией экспериментальной иммунологии и вирусологии – к.м.н. Курбатова О.В.). Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (выписка из протокола №7 от 14.07.2023 г.).

В исследование включен 181 ребёнок в возрасте от 1 года до 17 лет 11 месяцев; 103 пациента с эозинофилией СО пищевода (группа 1), из них 78 с верифицированным ЭоЭ (группа 1А) и 25 с эозинофилией пищевода на фоне других заболеваний: воспалительные заболевания кишечника, системные заболеваниями соединительной ткани, целиакия, ахалазия и другие эозинофильные поражения ЖКТ (группа 1Б), а также 78 пациентов с эзофагитом без эозинофилии (группа 2) (рис.1). Диагноз ЭоЭ в группе 1А устанавливался на основании совокупности клинических симптомов дисфункции пищевода, эндоскопических изменений и гистологического критерия ≥15 эозинофилов в поле зрения 0,3 мм² в соответствии с международными и отечественными рекомендациями после исключения других причин эозинофилии пищевода. Дополнительно для анализа сывороточных маркеров Т2-воспаления была сформирована группа сравнения (группа 3), включавшая 40 детей с Т2-ассоциированными заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) без ЭоЭ.

Клинические методы исследования включали комплексное стационарное обследование детей с подозрением на патологию пищевода в соответствии со стандартами специализированной медицинской помощи. Проводился детальный сбор анамнеза с использованием структурированного интервью, с оценкой длительности и выраженности жалоб, особенностей

вскармливания и аллергологического анамнеза. У пациентов с ЭоЭ дополнительно проводилась **оценка выраженности симптомов дисфагии** с использованием опросника DSQ.

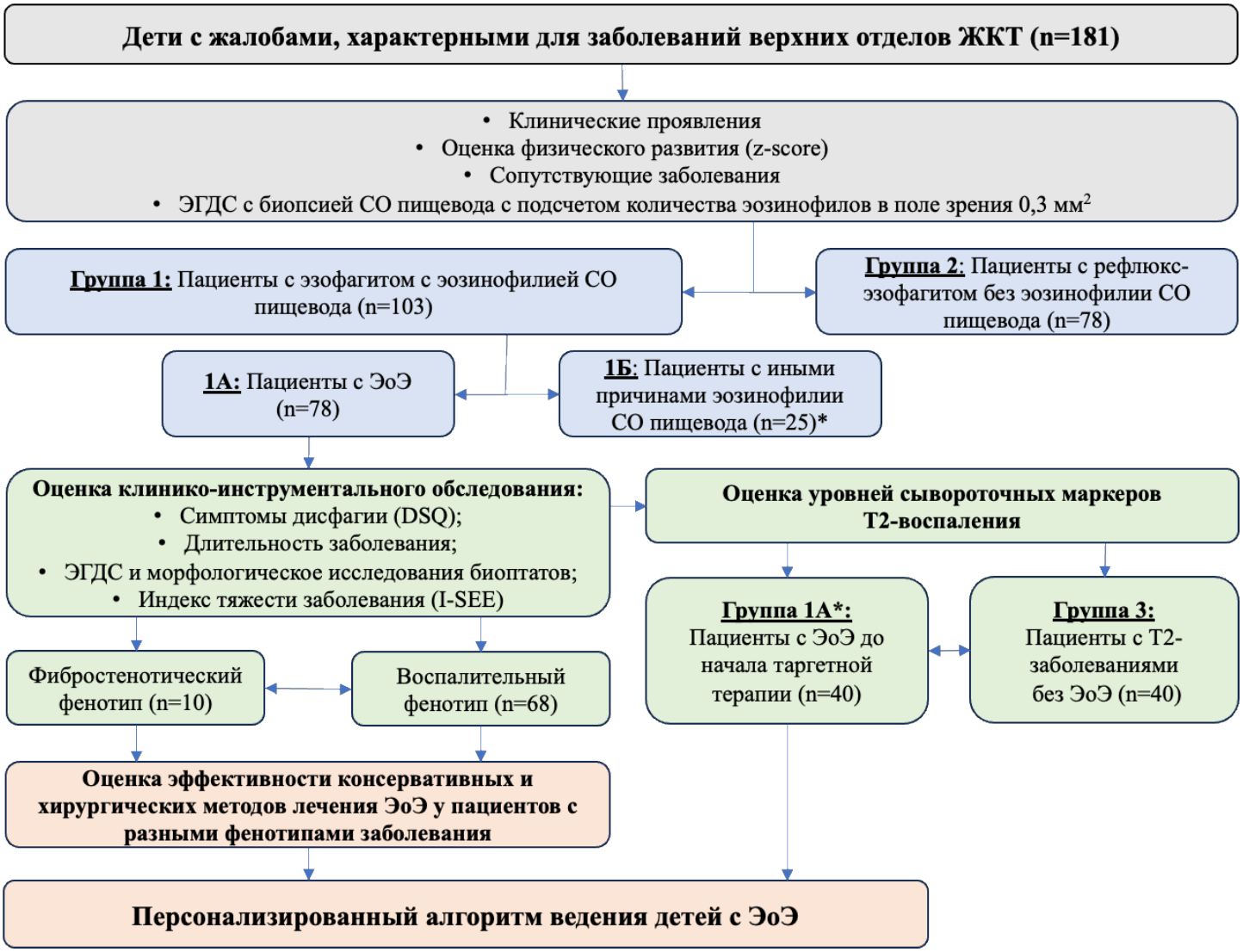


Рисунок 1. Дизайн исследования

Нутритивный статус оценивался по данным антропометрии (масса тела, длина/рост, индекс массы тела) с расчётом Z-score (WAZ, HAZ, BAZ) на основе стандартов ВОЗ с последующим выявлением белково-энергетической недостаточности.

Лабораторная диагностика включала определение сывороточных биомаркеров Т2-воспаления (IL-4, IL-5, IL-13, IL-33, ECP, EPX, MBP, CLA, MIP4a) у подгруппы детей с ЭоЭ и детей с Т2-ассоциированными заболеваниями без ЭоЭ. Исследование сывороточных маркеров проводилось стандартизированными методами ИФА с последующей количественной оценкой.

Инструментальная диагностика предусматривала выполнение ЭГДС с множественными биопсиями СО пищевода (из проксимального, среднего и дистального отделов), а при первичном обследовании — биопсии СО желудка и двенадцатиперстной кишки для исключения иной гастроинтестинальной эозинофилии. Эндоскопическую картину оценивали по валидированной шкале EREFS. **Морфологическое исследование** включало подсчёт пикового количества эозинофилов в поле зрения 0,3 мм², оценку структурных изменений эпителия и субэпителиального фиброза с использованием окраски гематоксилином и эозином и по Романовскому-Гимза, а также оценку по шкале EoEHSS - для количественной характеристики

гистологических проявлений ЭоЭ. **Тяжесть течения** заболевания у пациентов с ЭоЭ определяли по индексу тяжести ЭоЭ I-SEE, учитывающему клинические, эндоскопические и морфологические параметры заболевания.

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета программы SPSS (США) версия 26.0. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. При нормальном распределении данных вычислялись средние значения (M) и стандартное отклонение (SD). Для сравнения двух групп применялся t-критерий Стьюдента. Связь между признаками в условиях нормального распределения данных оценивалась методом корреляции Пирсона (r). Уровень значимости – 0,05. Для вычисления чувствительности и специфичности использовалась бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ с вычислением площади под кривой (AUC) и определением оптимальной cut-off точки при наилучшем соотношении этих показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Общая клинико-статистическая характеристика групп

В исследование был включен 181 ребенок, направленный на ЭГДС по поводу симптомов поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 103 пациентов выявлена эозинофилия СО пищевода: у 78 детей верифицирован ЭоЭ (группа 1А), у 25 – эозинофилия пищевода на фоне иных заболеваний (группа 1Б): воспалительные заболевания кишечника (n=16), системные заболевания соединительной ткани (n=5), целиакия (n=4). В группу сравнения включены 78 пациентов с рефлюкс-эзофагитом без эозинофилии СО пищевода (группа 2).

Среди пациентов с ЭоЭ (группа 1А) преобладали мальчики – 77,0% (n=60) по сравнению с группой 2 – 44,9% (n=35) (p<0,001).

Для детей группы 1А и 1Б была характерна высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний, чем в группе 2 (88,5% и 84,0% против 34,6%, p<0,001). В структуре аллергической патологии у пациентов с эозинофилией пищевода преобладала ПА: в группе 1А – 69,2% и в группе 1Б – 56,0%, в группе 2 – 5,1% (p<0,001). У пациентов с ЭоЭ (группа 1А) статистически значимо чаще по сравнению с группой 1Б встречались аллергический ринит (62,3% против 28,0%, p=0,003), поллиноз (51,3% против 16,0%, p=0,002) и атопический дерматит (61,5% против 36,0%, p=0,037).

Анализ **жалоб и клинических симптомов** продемонстрировал различия между группами. У пациентов с ЭоЭ (группа 1А) статистически значимо чаще отмечались дисфагия (47,4% против 12,8% в группе 2, p<0,001), обтурация пищевода пищевым болюсом (12,8% – только в группе 1А, p<0,001), изменение пищевого поведения (25,6%, p=0,021) и рвота (20,5%, p=0,038). Жалобы на боли в животе были характерны для пациентов с эозинофилией пищевода: в группе 1А – 70,5%, в группе 1Б – 72,0%, в группе 2 – 28,2% (p<0,001). У пациентов группы 2 преобладала ГЭРБ-подобная симптоматика – 87,2% (p<0,001) (рис. 2).

Белково-энергетическая недостаточность (BAZ<-2) выявлена у 37,2% детей с ЭоЭ, что было в 2,3 раза чаще, чем в группе 2 – в 15,4% случаев (p=0,001). Наиболее выраженные нарушения нутритивного статуса отмечались в группе 1Б (рис. 3).

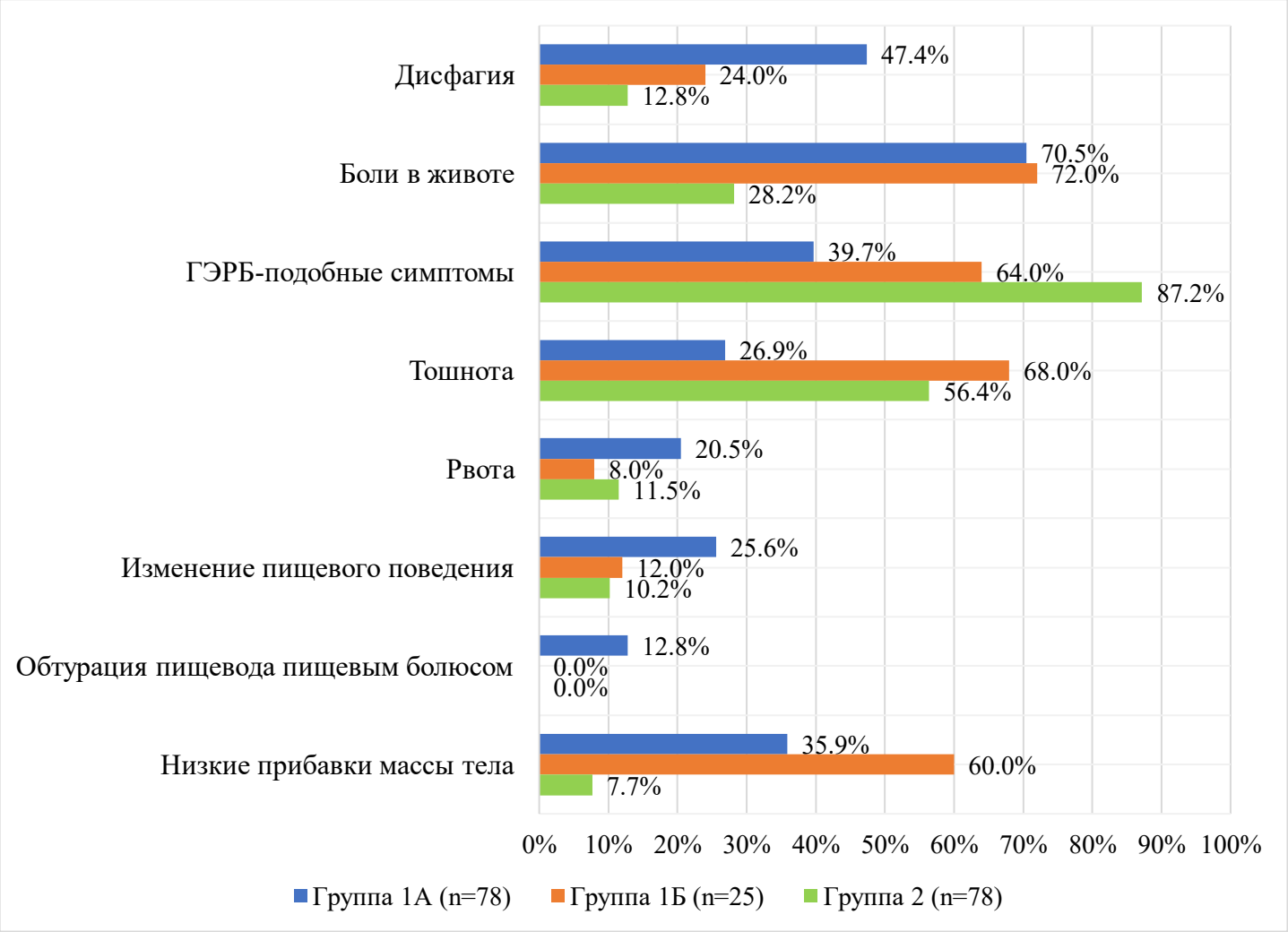


Рис. 2. Сравнение жалоб и клинических проявлений.

Патогномоничными эндоскопическими признаками ЭоЭ явились: отёк СО пищевода (100%), продольная исчерченность (92,3%), экссудат (82,1%), поперечная исчерченность – кольца (25,6%) и стеноз пищевода (12,8%), которые статистически значимо чаще встречались у пациентов группы 1А по сравнению с группами 1Б и 2 ($p<0,001$). Эрозии пищевода наиболее часто выявлялись у пациентов групп 1Б (68,0%) и 2 (87,2%) и редко встречались при ЭоЭ – 17,9% ($p<0,001$). Пиковое количество эозинофилов в поле зрения было статистически значимо выше у пациентов с ЭоЭ (группа 1А) – 38 [30; 45] по сравнению с группой 1Б – 18 [15;24] ($p=0,045$).

Среди детей с ЭоЭ выявлено, что у детей 1-11 лет (n=38) была характерна пищевая аллергия (78,9% против 45,0%, $p=0,004$), преимущественно не-IgE-опосредованная форма (23,7% против 5,0%, $p=0,023$), АБКМ (60,5% против 20,0%, $p=0,001$) и атопический дерматит (76,3% против 47,5%, $p=0,014$).

У пациентов с ЭоЭ в возрастной группе 1-11 лет преобладали неспецифические симптомы: боли в животе, изменение пищевого поведения, рвота и низкие прибавки массы тела, у пациентов 12-17 лет чаще встречались дисфагия и ГЭРБ-подобная симптоматика. Эпизоды обтурации пищевода пищевым болюсом встречались с одинаковой частотой в обеих возрастных группах ($p=1,000$) (рис. 4).

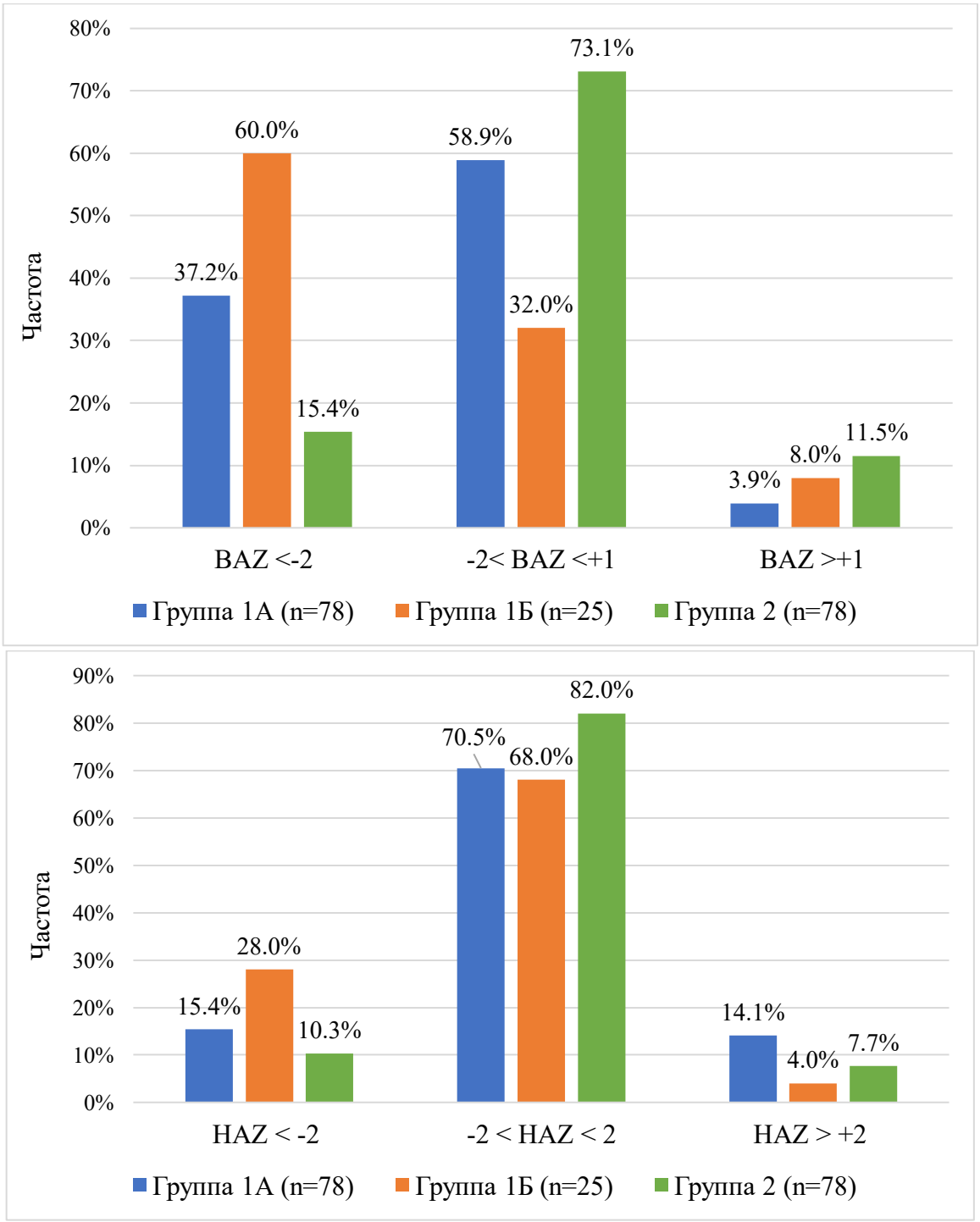


Рис. 3. Распределение показателей индекса массы тела к возрасту (BAZ) и роста к возрасту (HAZ).

Опросник выраженности симптомов дисфагии DSQ продемонстрировал более высокую чувствительность для выявления симптомов дисфагии по сравнению со стандартным клиническим опросом, особенно в возрастной группе 1-11 лет. По данным опросника DSQ дисфагия в данной возрастной группе была обнаружена у 44,7%, тогда как активные жалобы на дисфагию предъявляли лишь 26,4% пациентов (p=0,005). Медиана суммарного балла по опроснику DSQ был статистически значимо выше у пациентов 12-17 лет и составила 32 [22; 45] балла против 18 [12; 26] баллов у пациентов в группе 1-11 лет (p=0,001). Установлена сильная прямая корреляция между суммарным баллом по шкале EREFS и суммарным баллом по опроснику DSQ (r=0,8246; p=0,001).

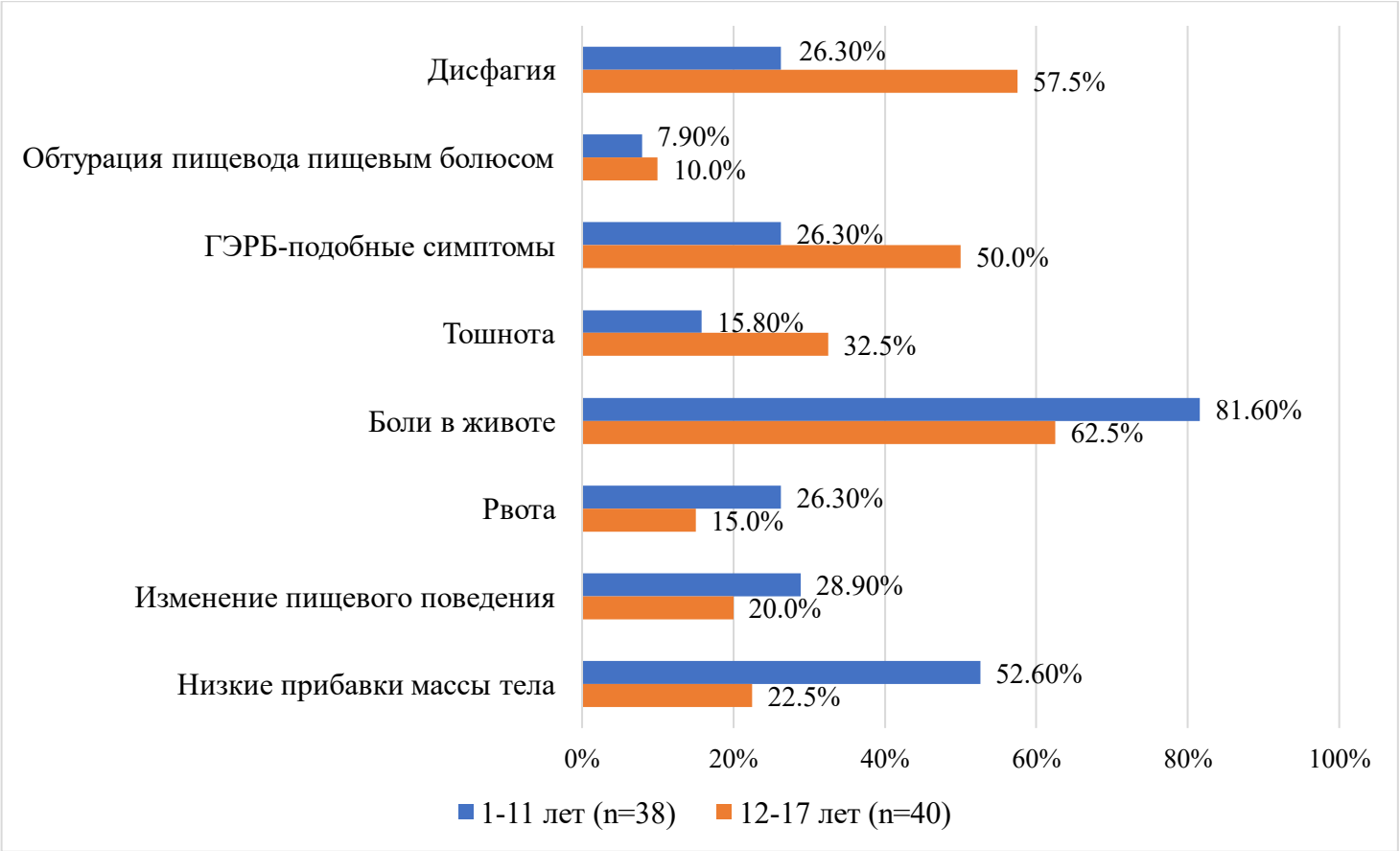


Рис. 4. Клинические проявления ЭоЭ у детей разных возрастных групп.

Для проведения сравнительного **анализа клинической характеристики пациентов с разными фенотипами ЭоЭ** пациенты были разделены на 2 группы: с фибростенотическим фенотипом (n=10) и с воспалительным фенотипом (n=68). Пациенты с фибростенотическим фенотипом имели более ранний дебют заболевания – медиана возраста появления первых симптомов составила 5,7 [4,2;11,5] лет против 10,7 [5,3;14,8] лет в группе с воспалительным фенотипом ЭоЭ (p=0,012). Задержка установления диагноза была статистически значимо больше у пациентов с фибростенотическим фенотипом – 38 [2,0;64,0] месяцев против 9 [6,0;22,0] месяцев (p=0,004). У всех пациентов с фибростенотическим фенотипом (100%) отмечались дисфагия и эпизоды обтурации пищевода пищевым болюсом (p<0,001), у 70,0% имелась необходимость в измельчении пищи (p<0,001). Суммарный балл по опроснику DSQ у пациентов с фибростеностическим фенотипом составил 46,5 [35;56] против 10 [3,5;16] баллов в группе с воспалительным фенотипом заболевания (p=0,007). Пищевая аллергия встречалась у 100% пациентов с фибростенотическим фенотипом, причём не-IgE-опосредованная форма пищевой аллергии выявлялась статистически значимо чаще – 40,0% против 18,4% пациентов в группе с воспалительным фенотипом (p=0,045). Структурно-функциональные нарушения желудочно-пищеводного сфинктера выявлены у 40,0% пациентов с фибростенотическим фенотипом: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) – у 30,0% (p=0,086), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – у 40,0% (p=0,218).

Исследование сывороточных биомаркеров Т2-воспаления у 40 пациентов с ЭоЭ (группа 1А*) и 40 детей с Т2-ассоциированными заболеваниями без ЭоЭ (группа 3) выявило, что у детей с ЭоЭ отмечались статистически значимо более низкие концентрации IL-4 (Me 3,9 [1,7-6,8] против 10,5 [9,04-11,8] пг/мл, p<0,001) и IL-13 (Me 0,4 [0,6-0,5] против 0,6 [0,5-0,9] пг/мл, p=0,001)

по сравнению с группой 3. Однако при разделение пациентов с ЭоЭ на группы в зависимости от степени тяжести заболевания по индексу I-SEE, уровень IL-4, IL-13 и MIP4a оказался статистически значимо выше у пациентов со средне-тяжелым и тяжелым (I-SEE ≥7) течением ЭоЭ по сравнению с пациентами с легким течением (I-SEE 1-6) заболевания (p<0,001 для IL-4 и IL-13, p=0,075 для MIP4a) (рис. 5).

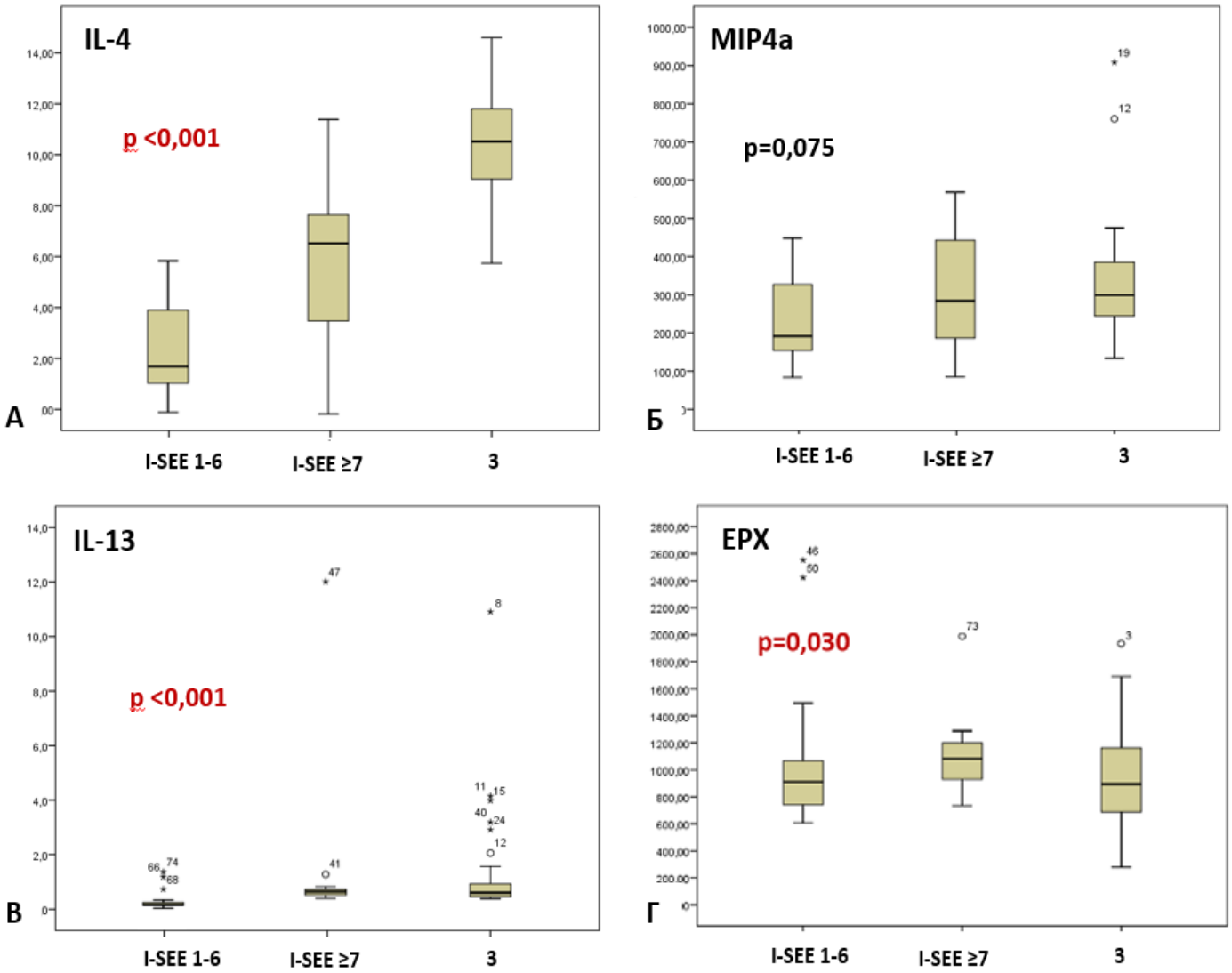


Рис. 5. Сравнение концентрации биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с легким (I-SEE≤6) и среднетяжелым и тяжелым течением ЭоЭ (I-SEE≥7) с пациентами контрольной группы (группа 3): А - IL-4; Б – MIP4a; В - IL-13; Г – EPX.

У пациентов с фибростенотическим фенотипом (n=7) по сравнению с пациентами с воспалительным фенотипом (n=33) выявлен статистически значимо более высокий уровень IL-33 (Me 2500,0 [1898,7;2500,0] против 256,2 [33,0;766,2] пг/мл соответственно, p<0,001) (рис.9). ROC-анализ продемонстрировал высокую диагностическую ценность IL-33 в качестве маркера для прогнозирования наличия стеноза пищевода при ЭоЭ: AUC ROC составила 0,931±0,045 (p<0,001). Оптимальная cut-off точка IL-33 ≥1315,0 пг/мл обеспечивала чувствительность 85,7% и специфичность 82,2% (рис.6).

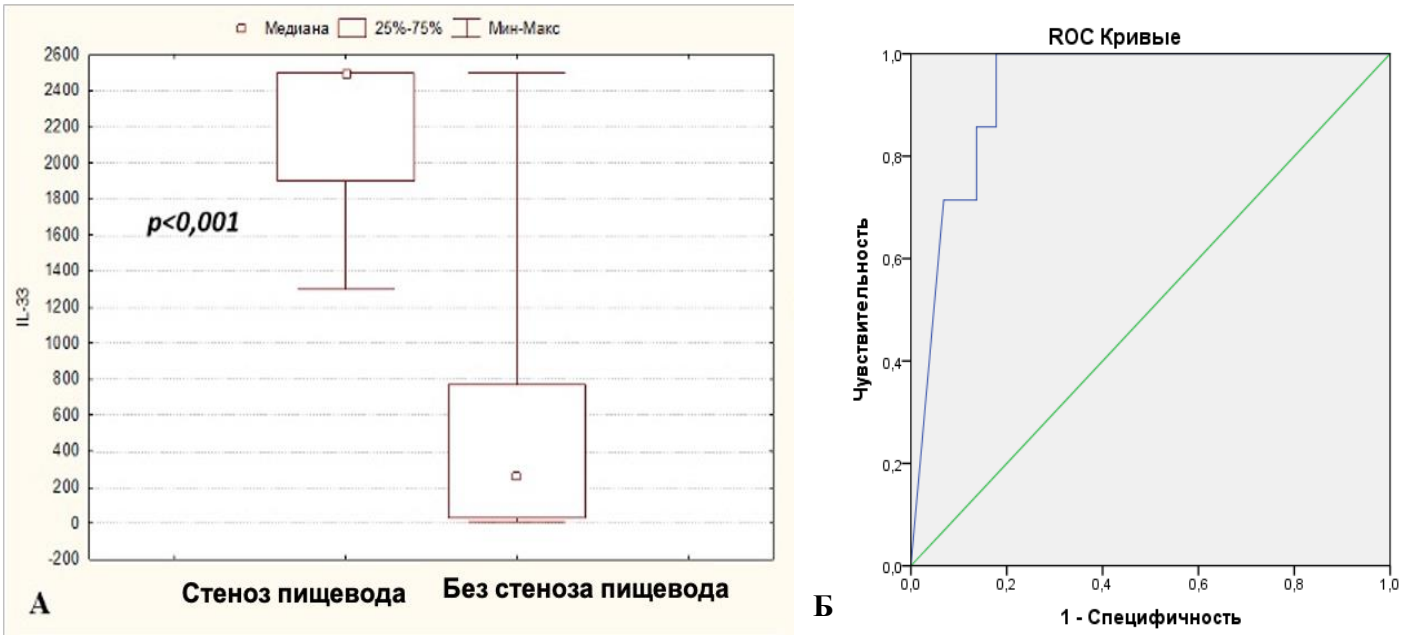


Рис. 6. А - Сравнение концентрации IL-33 между пациентами с эозинофильным эзофагитом со стенозом пищевода и без стеноза пищевода, n=40. Б - ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности наличия стеноза пищевода от уровня IL-33 у пациентов с эозинофильным эзофагитом. AUC = 0,931 (p<0,001), n=7.

Для **оценки эффективности различных терапевтических подходов** пациенты с ЭоЭ были разделены на 3 группы: группа А (n=22) – пациенты, получавшие биологическую терапию ингибитором IL-4/IL-13 (дупилумаб), группа В (n=18) – монотерапию тГКС (OVB), группа С (n=23) – комбинированную терапию ИПП и т ГКС. Контрольные обследования проводились через 8-12 недель (контроль 1) и через 6-12 месяцев (контроль 2) после начала лечения. В группе А медиана суммарного балла DSQ в 1 и 2 контрольных точках снизилась с 38 [30; 45] до 6 [2; 12] и 4 [1; 10] баллов, тогда как в группе В – с 36 [28; 42] до 12 [6; 18] с последующим ростом до 15 [8; 24] баллов, а в группе С – с 37 [29; 44] до 10 [5; 17] и 13 [7; 21] баллов. Различия между группой А и группами В и С были статистически значимыми (p<0,001). Медиана EREFS в группе А уменьшилась с 7 [6; 8] до 1 [0; 2] и 1 [0; 2] баллов, в группе В - 6 [5; 8] и С - 7 [6; 8] сохранялась или нарастала (2 [1; 3] и 4 [2; 6]; 2 [1; 3] и 3 [2; 5] баллов соответственно, p=0,02 и p=0,03). Пиковое количество эозинофилов в биоптатах пищевода в группе А снизилось с 54 [42; 68] до 5 [2; 10] и 4 [1; 9] эозинофилов в поле зрения, тогда как в группах В и С отмечалась лишь умеренная динамика (с 52 [38; 65] до 12 [6; 20] и 22 [12; 35] эозинофилов; с 56 [40; 70] до 10 [5; 18] и 17 [10; 30] эозинофилов в поле зрения соответственно). Биологическая терапия обеспечила статистически значимо более выраженное снижение эозинофильной инфильтрации по сравнению с группами В и С (p<0,001) (рис. 7).

Белково-энергетическая недостаточность выявлена у 37,2% (n=29) пациентов с ЭоЭ. У детей 1-11 лет статистически значимо чаще встречалась низкорослость (HAZ<-2) – 21,1% против 10,0% в группе 12-17 лет (p=0,005). У пациентов 12-17 лет белково-энергетическая недостаточность (BAZ<-2) выявлялась чаще – 45,0% против 28,9% (p=0,028). Установлена сильная отрицательная корреляция между длительностью задержки диагностики ЭоЭ и BAZ (r=-0,82, p<0,0001) и умеренная отрицательная корреляция между длительностью задержки диагностики ЭоЭ и HAZ (r=-0,64, p<0,0001).

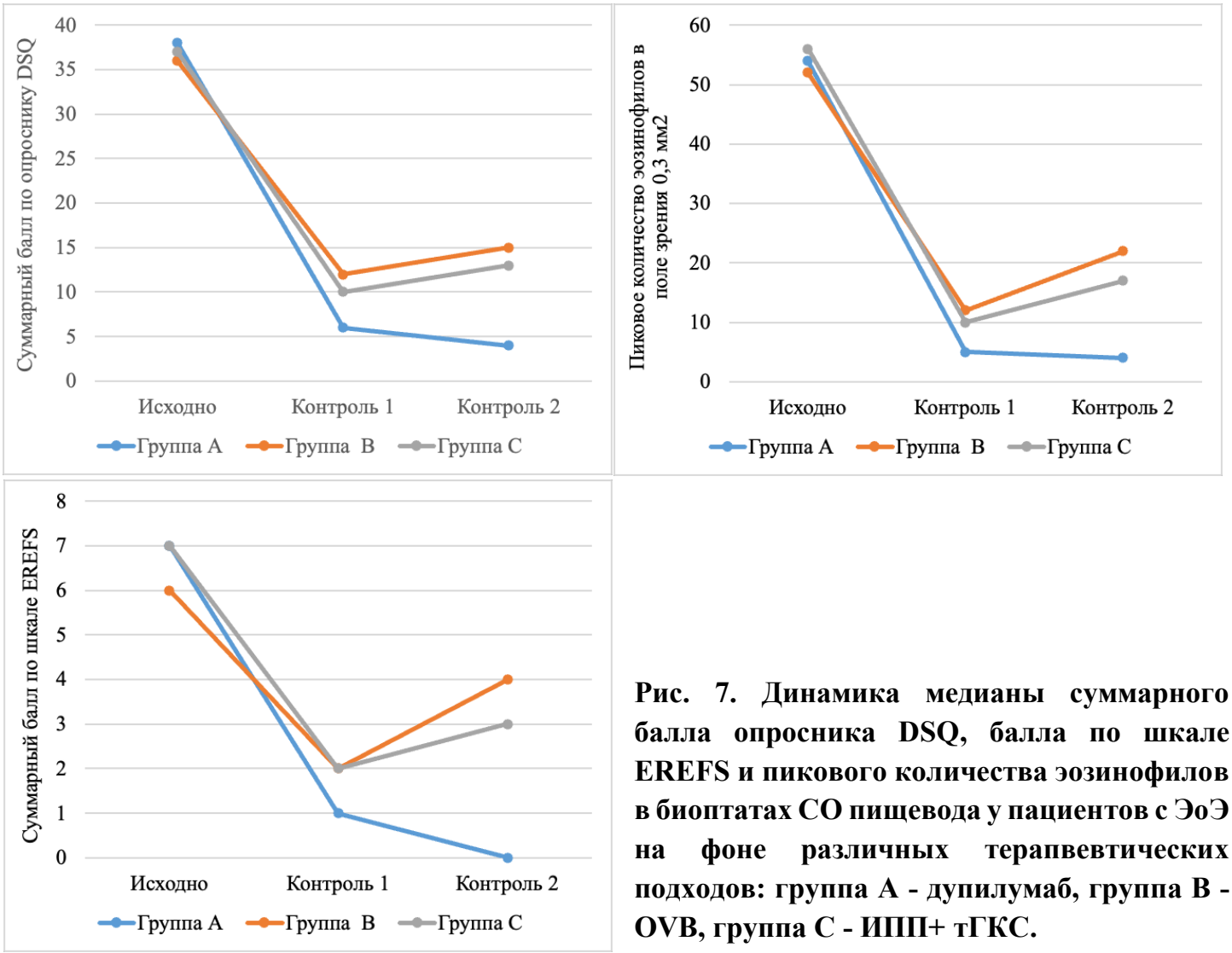


Рис. 7. Динамика медианы суммарного балла опросника DSQ, балла по шкале EREFS и пикового количества эозинофилов в биоптатах СО пищевода у пациентов с ЭоЭ на фоне различных терапевтических подходов: группа А - дупилумаб, группа В - OVB, группа С - ИПП+ тГКС.

На фоне комплексной терапии, включавшей элиминационную диету, медикаментозное лечение и нутритивную поддержку с использованием аминокислотных формул, у всех пациентов отмечалось улучшение нутритивного статуса через 6 месяцев. Медиана BAZ увеличилась с -1,3 [-1,1;-0,7] до -0,9 [-1,3;-0,4] ($p<0,001$), HAZ – с -0,6 [-1,4;-0,3] до -0,8 [-1,2;-0,3] ($p<0,001$), WAZ – с -1,08 [-1,7;-0,1] до -0,5 [-1,1;0,1] ($p<0,001$).

Все пациенты с **фибростенотическим фенотипом ЭоЭ** (n=10) получали комплексную консервативную терапию, включавшую высокие дозы топических ГКС, ИПП и элиминационную диету с использованием аминокислотной смеси.

У 8 из 10 пациентов на фоне медикаментозной и диетотерапии была достигнута клинико-морфологическая ремиссия ЭоЭ и расширение просвета пищевода без необходимости в эндоскопической дилатации. У 2 пациентов в связи с неэффективностью стандартной консервативной терапии была инициирована биологическая терапия ингибитором IL-4/IL-13, что в итоге позволило достичь ремиссии ЭоЭ. Эндоскопическая дилатация пищевода потребовалась 2 пациентам при сохранении сужения просвета пищевода через 8-12 недель адекватной консервативной терапии.

У 4 пациентов с сопутствующими ГПОД и гастроэзофагеальным рефлюксом стойкая ремиссия ЭоЭ была достигнута только после выполнения лапароскопической фундопликации по Ниссену на фоне продолжающейся медикаментозной терапии. Хирургическая коррекция

позволила предотвратить рецидивирование фибростенотических осложнений и обеспечить долгосрочное поддержание ремиссии ЭоЭ.

На основании полученных данных разработан алгоритм диетотерапии у детей с ЭоЭ, учитывающий результаты аллергологического обследования, наличие подтверждённой пищевой аллергии, индекс тяжести I-SEE и показатели нутритивного статуса. При индексе I-SEE ≤6 баллов назначается эмпирическая диета с исключением 1-2 групп продуктов, при I-SEE ≥7 баллов – с исключением 6 групп продуктов (рис. 8).

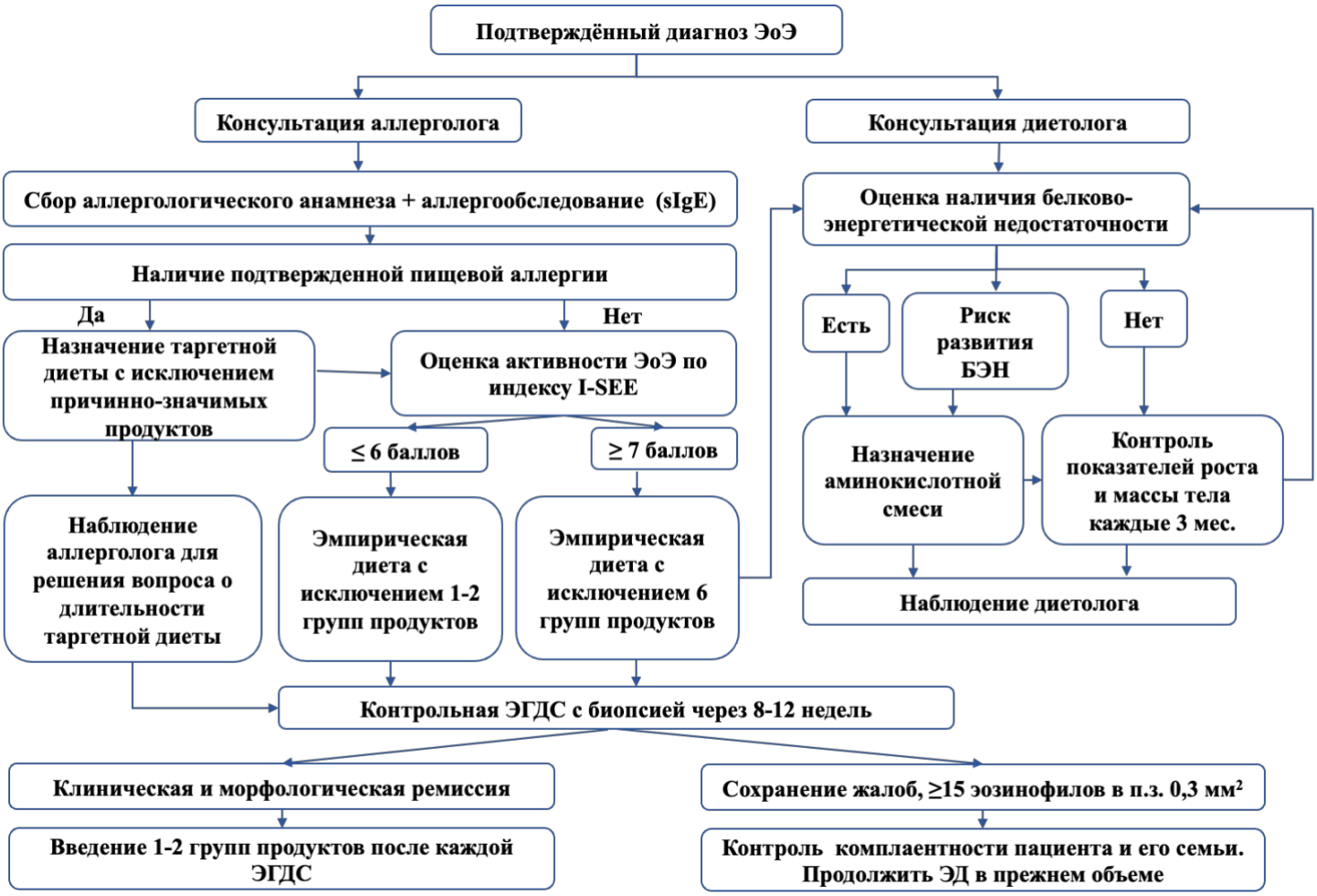


Рис. 8. Алгоритм диетотерапии у детей с эозинофильным эзофагитом

ВЫВОДЫ

1. Для детей с эозинофилией пищевода - как пациентов с эозинофильным эзофагитом, так и больных с иными причинами эозинофилии характерно: высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний — 88,5% и 84,0%, в том числе пищевой аллергии 69,2% и 56,0% соответственно, что статистически значимо превышает эти показатели у пациентов с эзофагитом без эозинофилии (5,1%; $p<0,001$); в клинической картине наиболее типичны жалобы на боли в животе (70,5% и 72% соответственно), тогда как у пациентов с эзофагитом без эозинофилии пищевода преобладает ГЭРБ-подобная симптоматика (87,2%) при меньшей частоте жалоб на боли в животе (28,2%), дисфагию (12,8%) и низкие прибавки массы тела (7,7%) ($p<0,001$). Обтурация пищевода пищевым болюсом - патогномоничный симптом, который встречался исключительно у пациентов с ЭоЭ ($p<0,001$).

2. У детей с эозинофильным эзофагитом имеются возрастные особенности клинической картины заболевания и коморбидной аллергической патологии: в возрасте 1-11 лет преобладают боли в животе (81,6%), снижение нутритивного статуса (52,6%), рвота (26,3%), чаще встречаются пищевая аллергия (78,9%; p=0,004) и атопический дерматит (76,3%; p=0,014) по сравнению с пациентами 12–17 лет, у которых чаще отмечается дисфагия (p=0,011) и коморбидная респираторная аллергическая патология (p<0,05). Использование опросника выраженности дисфагии DSQ значимо улучшает диагностику эозинофильного эзофагита по сравнению со стандартным опросом жалоб, особенно у пациентов 1–11 лет (p=0,005).

3. Фибростенотический фенотип эозинофильного эзофагита выявлен у 12,8% пациентов и отличается преобладанием в клинической картине дисфагии (p=0,015), необходимости в измельчении пищи (p<0,001), эпизодов обтурации пищевода пищевым болюсом (p<0,001), более высокими индексами тяжести заболевания по опроснику DSQ (p=0,007) и I-SEE (p=0,008), более ранним дебютом заболевания (p=0,012) и значительной задержкой диагностики (p=0,004). К факторам риска фибростенозирования пищевода следует отнести наличие пищевой аллергии (у 100% детей) с преобладанием не-IgE-опосредованной формы (p=0,045) и коморбидный фон в виде структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера (гастро-эзофагеальный рефлюкс и грыжа пищеводного отверстия диафрагмы) (p=0,086). У 40% пациентов с фибростенотическим фенотипом выявлены структурно-функциональные нарушения желудочно-пищеводного сфинктера, которые оказывают негативное воздействие на эпителиальный барьер слизистой оболочки пищевода.

4. У детей с эозинофильным эзофагитом по сравнению с детьми с другими Т2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита преобладают более низкие концентрации IL-4 и IL-13 в сыворотке крови (p=0,001), что указывает на иные патогенетические механизмы активации эозинофилов при данном заболевании. При низкой активности эозинофильного эзофагита определяются более низкие уровни IL-4, IL-13 (p<0,001) и эотаксина-3 (p=0,075), что позволяет рассматривать данные цитокины как перспективные малоинвазивные маркеры для мониторинга эффективности лечения. Для детей с фибростенотическим фенотипом характерен более высокий уровень «алармина» IL-33 в сыворотке крови (p<0,001). Уровень IL-33 ≥1315,0 пг/мл обладает высокой диагностической ценностью для прогнозирования стеноза пищевода (AUC ROC 0,931±0,045; p<0,001) и в перспективе может быть рассмотрен в качестве маркера для стратификации пациентов при выборе таргетной терапии.

5. Нарушение нутритивного статуса выявлено у 37,2% детей с эозинофильным эзофагитом. Дефицит массы тела более выражен у пациентов с фибростенотическим фенотипом заболевания (p=0,022) и продемонстрировал отрицательную корреляцию с длительностью задержки диагностики (r = -0,824, p<0,0001). На фоне комплексной терапии, которая включает элиминационную диету с учетом коморбидной пищевой аллергии и нутритивную поддержку с использованием аминокислотных формул, у детей с эозинофильным эзофагитом достигается комплексный контроль над воспалением слизистой оболочки пищевода и нормализация нутритивного статуса.

6. Сравнительная оценка эффективности различных терапевтических подходов продемонстрировала превосходство биологической терапии ингибитором IL-4/IL-13 над топической противовоспалительной терапией кортикостероидами и комбинированной терапией с ингибиторами протонной помпы по среднему баллу по DSQ (p=0,005), эндоскопическим

признакам EREFS (p=0,005) и пиковому количеству эозинофилов (p=0,007). Ингибитор IL-4/IL-13 обеспечивает стойкую долгосрочную ремиссию без тенденции к рецидивированию, характерной для других терапевтических подходов, что позволяет рассматривать его как препарат выбора для лечения детей с эозинофильным эзофагитом, особенно при наличии коморбидных Т2-ассоциированных заболеваний с тяжелым или среднетяжелым течением.

7. При наличии структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера и неэффективности консервативной терапии требуется хирургическое лечение с помощью лапароскопической фундопликации по Ниссену, что позволяет обеспечить стойкую ремиссию эозинофильного эзофагита и предотвращает рецидивирование фибростенотических осложнений. У 80% пациентов со стенозом пищевода на фоне консервативной медикаментозной терапии в комбинации с диетотерапией достигается расширение просвета пищевода, что свидетельствует об обратимости структурных изменений в тканях пищевода: только 20% детей с сужением просвета пищевода потребовалось проведение эндоскопической дилатации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При направлении детей с жалобами, характерными для поражения верхних отделов ЖКТ на эндоскопическое исследование, необходимо уделять особое внимание тщательному сбору аллергологического анамнеза, наличию нарушений нутритивного статуса и эпизодов обтурации пищевода пищевым болюсом для определения необходимого количества биоптатов для морфологического иссследования и необходимости в применении общей анестезии. Для стратификации пациентов по степени тяжести заболевания целесообразно использовать индекс I-SEE.

2. Для улучшения диагностики эозинофильного эзофагита следует учитывать возрастную вариабельность симптомов. У детей всех возрастов целесообразно применение опросника дисфагии DSQ. При выявлении эозинофилии пищевода необходима комплексная оценка жалоб и исключение сопутствующих заболеваний, сопровождающихся эозинофилией ЖКТ.

3. Ведение детей с эозинофильным эзофагитом требует мультидисциплинарного подхода с координированным участием педиатра, гастроэнтеролога, эндоскописта, аллерголога-иммунолога, диетолога и, при необходимости, торакального хирурга с целью ранней диагностики заболевания и своевременного назначения лечения для предотвращения фибростенотичесих изменений пищевода.

4. При выборе объема элиминационной диеты необходима консультация аллерголога с целью диагностики коморбидной пищевой аллергии, в том числе перекрестной пищиевой аллергии у детей с поллинозом, и назначения персонализированной диеты. При индексе I-SEE 1-6 баллов назначается индивидуальный рацион на основе эмпирической диеты с исключением 1-2 групп продуктов, при индексе I-SEE более 7 баллов за основу рациона следует брать диету с исключением 6 групп продуктов.

5. У всех детей с эозинофильным эзофагитом обязательной является оценка нутритивного статуса с расчетом антропометрических индексов по z-score и их динамический контроль каждые 3 месяца (у детей до 3-х лет – ежемесячно) для своевременной коррекции нутритивной поддержки с помощью аминокислотных формул.

6. Биологическая терапия ингибитором IL-4/IL-13 может быть рассмотрена как терапия «первой линии» у пациентов с индексом I-SEE более 7 баллов, среднетяжелым и тяжелым течением коморбидных аллергических заболеваний. Топическая терапия кортикостероидами или их комбинация с применением ингибиторов протонной помпы может применяться у пациентов с легким и среднетяжелым течением эозинофильного эзофагита при условии регулярного эндоскопического мониторинга для своевременного выявления рецидивов заболевания.

7. У пациентов со стенозом пищевода на фоне эозинофильного эзофагита рекомендуется первоначально проведение консервативной противовоспалительной терапии в комбинации с элиминационной диетой. При сохранении сужения просвета пищевода через 8–12 недель адекватной консервативной терапии показано проведение эндоскопической дилатации на фоне продолжающейся медикаментозной терапии.

8. При наличии сопутствующих структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера (грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальный рефлюкс) рекомендуется рассмотреть вопрос о хирургической коррекции с помощью лапароскопической фундопликации по Ниссену как необходимого условия для предотвращения рецидивирования фибростенотических осложнений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Т.Н. Будкина, С.Г. Макарова, Е.М. Мухаметова, А.П. Фисенко, М.М. Лохматов, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, С.С. Вязанкина. Современные подходы и перспективы лечения эозинофильного эзофагита у детей (часть 1). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (5): 120-128.

2. Т.Н. Будкина, С.Г. Макарова, Е.М. Мухаметова, А.П. Фисенко, М.М. Лохматов, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, С.С. Вязанкина. Современные подходы и перспективы лечения эозинофильного эзофагита у детей (часть 2). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101 (6):126–132.

3. Т.Н. Будкина, С.С. Вязанкина, М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, Н.Н. Мурашкин, А.П. Фисенко, Д.С. Ясаков, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Г.А. Королёв, А.С. Потапов, К.А. Куликов, О.А. Ерешко, А.А. Галимова, И.Г. Гордеева. Клинико-морфологические характеристики эозинофильного эзофагита у детей. Данные когортного исследования. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (4): 63–72.

4. С.С. Вязанкина, Т.Н. Будкина, М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, Н.Н. Мурашкин, А.С. Потапов, К.А. Куликов, О.А. Ерешко, А.А. Галимова, И.Г. Гордеева, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Г.А. Королёв, Г.Б. Мовсисян, А.О. Анушенко, О.В. Усольцева, Е.А. Кулебина, А.С. Павлова. Эффективность различных терапевтических подходов в лечении детей с эозинофильным эзофагитом. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2023; 102 (6): 55-65.

5. С.С. Вязанкина, Т.Н. Будкина, М.М. Лохматов, С.Г. Макарова, А.П. Фисенко, В.И. Олдаковский, А.В. Тупыленко, Г.А. Королёв, К.А. Куликов, М.В. Иланская, О.А. Ерешко, А.А. Галимова, И.Г. Гордеева, А.Б Алхасов., А.С. Потапов, Г.Б. Мовсисян, А.О. Анушенко Фенотип эозинофильного эзофагита с исходом в стеноз у детей: серия клинических случаев. Российский педиатрический журнал. 2024;27(3):218-227.

6. С.С. Вязанкина, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, Н.Н. Мурашкин, А.П. Фисенко, О.А. Ерешко, Е.Л. Семикина, М.А. Сновская, О.В. Курбатова, А.А. Жужула. Клинико-анамнестические характеристики и особенности цитокинового профиля у детей с

фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2025; 104 (1): 61–70.

7. С.С. Вязанкина, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, Н.Н. Мурашкин, Т.Н. Будкина, Е.Л. Семикина, М.А. Сновская, О.В. Курбатова, А.А. Жужула, А.П. Фисенко, О.А. Ерешко, В.М. Иванова. Биомаркеры Т2-воспаления в диагностике и мониторинге эозинофильного эзофагита у детей. Российский Аллергологический Журнал. 2025; 22 (2): 122-134.

8. С.С. Вязанкина, Н.Н. Мурашкин, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, Т.Н. Будкина, М.А. Леонова, А.И. Материкин, О.А. Ерешко, К.А. Куликов. Применение дупилумаба у пациента с тяжелым эозинофильным эзофагитом, сочетанным с Т2-ассоциированными заболеваниями: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2025;24(4):299-304.

9. С. С. Вязанкина. Сывороточные маркеры Т2-воспаления как показатели активности эозинофильного эзофагита у детей. Российский педиатрический журнал. 2024. 27 (S4): 20.

10. S.G. Makarova, M.M. Lokhmatov, O.A. Ereshko, A. Galimova, S. Viazankina. Eosinophilic esophagitis as a diagnostic finding in patients with hay fever. Allergy. 2023. 78 (S111): 504-505.

11. С.С. Вязанкина, Т.Н. Будкина, С.Г. Макарова, М.М. Лохматов, Н.Н. Мурашкин, О.А. Ерешко, И.Г. Гордеева. Эозинофильный эзофагит как одна из ступеней атопического марша. Российский педиатрический журнал. 2023. 26 (S4): 24-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока
ГПОД – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы
ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ПА – пищевая аллергия
СО – слизистая оболочка
тГКС – топические глюкокортикостероиды
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
ЭоЭ – эозинофильный эзофагит
BAZ – Z-score индекс массы тела/возраст
CLA – галектин-10
ECP – эозинофильный катионный белок
EPX – эозинофильная пероксидаза
HAZ – Z-score длина тела (рост)/возраст
IgE – иммуноглобулин Е
IL – интерлейкин
MBP – основной белок эозинофилов
MIP4a – эотаксин-3
WAZ – Z-score масса тела/возраст