ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЯЗАНКИНА СВЕТЛАНА СВЯТОСЛАВОВНА

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

3.1.21. Педиатрия
3.1.11. Детская хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Макарова Светлана Геннадиевна

доктор медицинских наук, доцент

Лохматов Максим Михайлович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 7

ВВЕДЕНИЕ 9

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 23

1.1.Эпидемиология эозинофильного эзофагита 23

1.2.Клинические проявления эозинофильного эзофагита у детей 25

1.3.Сопутствующие аллергические заболевания у детей с эозинофильным эзофагитом 26

1.4.Особенности нутритивного статуса у детей с эозинофильным эзофагитом 27

1.5.Фенотипы эозинофильного эзофагита 28

1.6.Современные этиопатогенетические особенности и «ключевые» цитокины эозинофильного эзофагита 29

1.7. Современные подходы к лечению эозинофильного эзофагита у детей ... 31

1.7.1. Алгоритм лечения и критерии ответа на терапию 31

1.7.2. Диетотерапия 32

1.7.3. Терапия ингибиторами протонной помпы 33

1.7.4. Терапия топическими кортикостероидами 35

1.7.5. Терапия системными глюкокортикостероидами 38

1.7.6. Биологическая терапия 39

1.7.7. Хирургические методы лечения эозинофильного эзофагита 41

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 43

2.1. Объем исследования 43
2.2. Характеристика пациентов и дизайн исследования 44
2.3. Методы исследования 48
2.3.1. Клинические методы исследования 48
2.3.2. Лабораторные методы исследования 50
2.3.3. Инструментальные методы исследования 50
2.3.4. Оценка тяжести течения эозинофильного эзофагита 52
2.3.5. Статистическая обработка полученных данных 52
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ 54
3.1. Общая клиническая характеристика пациентов 54
3.2.1. Возрастно-половая характеристика пациентов 55
3.2.2. Особенности физического развития и нутритивного статуса пациентов 56
3.2.3. Сопутствующие аллергические заболевания 59
3.2.4. Клинические симптомы и жалобы 61
3.2.5. Характеристика эндоскопических данных и морфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки 64
ГЛАВА 4. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ 67
4.1. Общая клиническая характеристика пациентов с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп 67
4.2. Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп 71

4.3. Клинические проявления эозинофильного эзофагита у пациентов разных возрастных групп 72

4.4. Применение опросников и диагностических шкал у детей с эозинофильным эзофагитом 75

4.4.1. Опросник Dysphagia Symptoms Questionnaire 75

4.4.3. Морфологические изменения в слизистой оболочке пищевода у пациентов с эозинофильным эзофагитом 78

4.4.4. Определение индекса тяжести I-SEE у пациентов с эозинофильным эзофагитом 81

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ 84

5.1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ сывороточных маркеров Т2-воспаления 84

5.2. Особенности цитокинового профиля пациентов с эозинофильным эзофагитом 86

5.2.1. Зависимость биомаркеров Т2-воспаления от тяжести течения эозинофильного эзофагита 87

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ С ИСХОДОМ В СТЕНОЗ 91

6.1. Общая клиническая характеристика пациентов с воспалительным и фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита 91

6.2. Физическое развитие и нутритивный статус пациентов с разными фенотипами эозинофильного эзофагита 93

6.3. Особенности клинических проявлений у пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита 94

6.4. Коморбидная патология и сопутствующие аллергические заболевания пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита.... 95

6.5. Особенности эндоскопических и гистологических характеристик у пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита.... 96

6.6. Особенности цитокинового профиля у детей с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита 100

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ 104

7.1. Эффективность консервативных методов лечения у детей с эозинофильным эзофагитом 104

7.2. Тактика диетологического сопровождения в комплексном ведении пациентов с эозинофильным эзофагитом..... 111

7.2.1. Эффективность аминокислотных смесей в диетологическом сопровождении детей с эозинофильным эзофагитом 112

7.2.2. Динамика нутритивного статуса пациентов со стенозом пищевода на фоне нутритивной поддержки аминокислотной смесью..... 113

7.2.3. Алгоритм диетотерапии у детей с эозинофильным эзофагитом..... 113

ГЛАВА 8. КОМПЛЕКСНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ СО СТЕНОЗОМ ПИЩЕВОДА, ВКЛЮЧАЯ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ..... 121

8.1. Тактика ведения пациентов со стенозом пищевода на фоне тяжелого течения эозинофильного эзофагита 121

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 131

ВЫВОДЫ 137

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 140

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... 142

ПРИЛОЖЕНИЯ..... 157

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБКМ – аллергия к белкам коровьего молока

АР - аллергический ринит

АС - аминокислотная смесь

АтД- атопический дерматит

БА – бронхиальная астма

ВЗК - воспалительные заболевания кишечника

ГПОД - грыжа пищеводного отверстия диафрагмы

ГЭРБ - гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь

ДП – дилатация пищевода

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

DSQ – опросник симптомов дисфагии (Dysphagia Symptom Questionnaire)

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

OVB – будесонид для ингаляций в виде вязкой суспензии (oral viscous budesonide)

TGF-β - трансформирующий фактор роста-бета

Th2 – Т-хелперы второго типа

TSLP - тимусный стромальный лимфопоэтин

WAZ – Z-score масса тела/возраст

Z-оценка (Z-score) – отклонение значений индивидуального показателя от среднего значения для данной популяции, деленное на стандартное отклонение среднего значения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

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 существенно ухудшить качество жизни пациента и его семьи. Осложненное течение ЭоЭ может потребовать применения системных кортикостероидов и хирургического лечения - эндоскопической дилатации пищевода [12, 16, 42].

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 [41]. При обследовании пациентов с жалобами на дисфагию вероятность выявления ЭоЭ значительно выше и составляет 12–23% случаев [140]. Большинство пациентов с ЭоЭ имеют коморбидные атопические заболевания (бронхиальную астму, пищевую аллергию, аллергический ринит, атопический дерматит, крапивницу) [58].

Согласно современным данным, 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), синтезируемых эпителиальными клетками в ответ на повреждение и запускающих активацию как врожденного, так и специфического иммунного ответа [68]. Длительное повреждение слизистой оболочки 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% [115]. 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 [41].

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 жалобы на тошноту, боль в животе, изжогу, регургитацию, задержку физического развития, тогда как дисфагия и обтурация пищевода пищевым болюсом наблюдаются редко. Последние проявления ЭоЭ обычно характерны для взрослых и подростков старше 12 лет. При этом, в каждом конкретном случае клинические проявления заболевания индивидуальны и также зависят от коморбидных состояний.

Выделяют воспалительный и фибростенотический фенотипы ЭоЭ, которые характеризуются разной степенью активности заболевания, разными эндоскопическими и морфологическими изменениями в тканях пищевода

[132]. По данным обзоров, представленных в руководстве BSG и BSPHGAN в 2022 году, стеноз пищевода встречается примерно у 10% пациентов [42]

Основными подходами к лечению ЭоЭ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), топические глюкокортикостероиды (тГКС) и элиминационная диета. Пациентам в возрасте от 1 года с резистентным к стандартной консервативной терапии течением заболевания рекомендована инициация биологической терапии блокатором IL-4/IL-13 (дупилумаб). Контроль эффективности терапии проводится через 8–12 недель от её начала с помощью проведения ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки пищевода. При формировании стеноза, как правило, возникает необходимость в проведении хирургического лечения: дилатации или бужирования пищевода [12, 16, 42].

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 эозинофильного эзофагита (ЭоЭ), клиническая дифференциальная диагностика ЭоЭ и других причин дисфагии у детей остается затруднительной [12, 16, 42]. ЭоЭ у детей характеризуется симптомами затрудненного глотания, болями в грудной клетке и животе и ГЭРБ-подобными симптомами, которые часто встречаются при 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 [108].

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 [107].

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 [129, 85].

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 [98]. 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 [103].

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 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 Dysphagia Symptom Questionnaire (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 слизистой оболочки 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 слизистой оболочки 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 Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ), изменению эндоскопической картины по шкале EREFS, а также по плотности эозинофильной инфильтрации в биоптатах слизистой оболочки пищевода.

Статистическая обработка материала осуществлялась с применением современных методов, включающих описательную статистику, проверку статистической значимости различий при уровне значимости $p<0,05$ и корреляционный анализ.

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.

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 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 работы

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.

Личное участие автора в получении научных результатов

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология эозинофильного эзофагита

Эозинофильный эзофагит представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание пищевода, эпидемиологическая значимость которого существенно возросла в течение последних трех десятилетий. Установлено, что данная нозологическая форма была впервые выделена в качестве самостоятельного клинико-морфологического варианта эзофагеальной патологии в 1993 году [119], однако стремительный рост заболеваемости и распространенности отмечается преимущественно в XXI веке, что делает ЭоЭ одной из ведущих причин дисфагии и дисфункции пищевода как у детей, так и у взрослых пациентов [89].

Показатели заболеваемости и распространенности ЭоЭ в педиатрической популяции демонстрируют выраженную географическую вариабельность. Заболеваемость ЭоЭ у детей варьирует от 0,7 до 10 случаев на 100 000 детского населения в год, тогда как распространенность колеблется в диапазоне от 0,2 до 43 на 100 000 детей [56]. Наиболее высокие показатели заболеваемости зафиксированы в Северной Америке, где в отдельных регионах США частота новых случаев достигает 10-19,2 на 100 000 детей в год. Наибольший показатель заболеваемости ЭоЭ у детей в Европе составляет 3,49 человека на 100 000 населения [142].

Распространенность ЭоЭ среди детей, подвергшихся ЭГДС по различным показаниям, демонстрирует существенную вариабельность в зависимости от клинического контекста проведения исследования. Метаанализ Soon и соавторов показал, что объединенная распространенность ЭоЭ среди детей, которым выполнялась эндоскопия по любым показаниям, составляет 3,7% (95% ДИ 2,4-5,1%). Значительно более высокая частота выявления заболевания отмечается в когорте детей с гистологическими изменениями пищевода – 24% (95% ДИ 19-28%), что подчеркивает необходимость получения биопсийного материала из пищевода даже при

отсутствии макроскопических эндоскопических признаков патологии. При этом наиболее высокая распространенность ЭоЭ была зафиксирована среди детей с клинически значимой дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод, где она колебалась от 63 до 88%. [116]. В индийском исследовании среди детей с дисфагией распространенность ЭоЭ достигала 20%, а среди детей с обтурацией пищевода пищевым болюсом – 67%, что существенно превышает показатели среди детей без дисфагии (1,6%) [109].

Согласно опубликованным ранее данным, частота выявления ЭоЭ среди детей, прошедших ЭГДС по различным показаниям в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России за время проведения исследования составила 1 случай на 253 исследования (0,4%) [2].

Демографические характеристики педиатрической популяции пациентов с ЭоЭ демонстрируют устойчивое распределение по полу, возрасту и этнической принадлежности. Выраженное преобладание лиц мужского пола является одной из наиболее характерных эпидемиологических особенностей ЭоЭ у детей: соотношение мальчиков и девочек составляет приблизительно от 2:1 до 3:1 в большинстве педиатрических когорт [52, 61]. По данным исследования O'Sullivan и соавторов, из 256 детей с ЭоЭ 72% составляли мальчики [96]. Интересно отметить, что гендерное распределение претерпевает определенные изменения с возрастом: исследование Erwin и соавторов продемонстрировало, что соотношение мальчиков и девочек снижается с 2,6:1 в возрасте до 13 лет до 1,4:1 в возрасте 13 лет и старше, что совпадает с периодом пубертата и может указывать на влияние половых гормонов на патогенез заболевания [47]. Данная закономерность имеет параллели с другими аллергическими заболеваниями, такими как бронхиальная астма, где также отмечается сходная смена гендерного соотношения в подростковом возрасте. По мнению Захаровой И.Н. и соавт., в педиатрической практике ЭоЭ по-прежнему рассматривается как редкое заболевание, однако подчеркивается, что реальная распространенность ЭоЭ у детей, вероятно, недооценена: длительное существование симптомов до

постановки диагноза, повторные обращения за медицинской помощью по поводу ГЭРБ, рефрактерной к консервативной терапии, а также отсутствие стандартной тактики биопсии пищевода приводят к пропуску части случаев заболевания [8, 9].

1.2. Клинические проявления эозинофильного эзофагита у детей

Клинические проявления ЭоЭ существенно различаются в зависимости от возраста ребенка: у младенцев и детей раннего возраста преобладают неспецифические симптомы, включающие трудности с кормлением, рецидивирующую рвоту и ГЭРБ-подобную симптоматику, тогда как у школьников и подростков на первый план выступают дисфагия, импакция пищевода пищевым болюсом и боли в животе [66]. В исследовании Hommeida и соавт. рвота была наиболее частым симптомом у детей младше 5 лет (41,1-43,5% случаев), в то время как дисфагия преобладала у детей старше 5 лет (35,6-60,9%) [63]. Данные возрастные особенности клинических проявлений имеют важное значение для своевременной диагностики заболевания, поскольку неспецифичность симптомов у детей младшего возраста может приводить к задержке установления правильного диагноза и несвоевременному назначению лечения [42, 16].

Дополнительным фактором, затрудняющим своевременную диагностику, является формирование у пациентов адаптивных стратегий пищевого поведения, позволяющих справляться с длительно существующими симптомами заболевания, вследствие чего клинические проявления могут оставаться ими незамеченными при отсутствии целенаправленного расспроса жалоб [34]. Дети могут вырабатывать компенсаторные механизмы, включающие замедленный темп приема пищи с тщательным пережевыванием, откусывание маленьких кусочков, обильное запивание пищевого комка жидкостью и избегание определенных текстур пищи, которые вызывают наибольшие трудности при глотании [72].

Необходимость инвазивных методов диагностики и неспецифические проявления ЭоЭ у детей, особенно младшего возраста, оказывают влияние на эпидемиологические показатели заболевания в педиатрической когорте пациентов. Исследования демонстрируют, что задержка от момента появления первых симптомов до установления диагноза может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет, что обусловлено сочетанием факторов недостаточной осведомленности как пациентов, так и медицинских работников о характеристиках заболевания, ограниченного доступа к специализированной помощи и диагностическим процедурам, а также неспецифичности клинических проявлений на ранних стадиях [27].

1.3. Сопутствующие аллергические заболевания у детей с эозинофильным эзофагитом

Ассоциация ЭоЭ с сопутствующими аллергическими заболеваниями представляет собой одну из наиболее устойчивых эпидемиологических характеристик данной патологии в педиатрической популяции. Систематические исследования демонстрируют высокую частоту коморбидных аллергических состояний у детей с ЭоЭ, включая бронхиальную астму (БА), аллергический ринит (АР), атопический дерматит (АтД) и пищевую аллергию (ПА). Согласно метаанализу азиатских исследований, анамнестические указания на атопические заболевания присутствовали у 57,2% пациентов с ЭоЭ [78]. В европейских педиатрических когортах наиболее частыми коморбидными состояниями были БА (31,3% случаев), ПА (25,6%) и эрозивный эзофагит (41,8%) [104]. Наличие сопутствующих атопических заболеваний не только служит важным анамнестическим маркером, повышающим настороженность специалистов в отношении возможного ЭоЭ, но и отражает общие патогенетические механизмы, лежащие в основе аллергических заболеваний и эозинофильного воспаления пищевода [76].

1.4. Особенности нутритивного статуса у детей с эозинофильным эзофагитом

Нарушения нутритивного статуса и отставание в физическом развитии представляют собой важные клинические проблемы, ассоциированные с ЭоЭ в педиатрической популяции. Установлено, что дети с данным заболеванием испытывают трудности при приеме пищи, которые могут способствовать замедлению темпов роста. Согласно данным исследования Jensen и соавторов, включившего 409 детей с ЭоЭ, пациенты демонстрировали незначительное снижение показателей роста на момент установления диагноза, однако в целом не соответствовали критериям недостаточности питания. В ретроспективном когортном исследовании, посвященном оценке антропометрических показателей у детей с эозинофильными гастроинтестинальными заболеваниями, средняя процентиль массы тела составила 36±38%, средняя процентиль роста - 28±32%, а процентиль индекса массы тела - 55±34%. Важно отметить, что дети, получавшие диетотерапию, имели статистически значимо более высокие показатели роста (44±34% против 19±28%, p=0,04) и массы тела (54±38% против 25±35%, p=0,003) по сравнению с детьми, не начавшими элиминационную диету, что свидетельствует о потенциальном позитивном влиянии терапевтического вмешательства на физическое развитие [67].

Вместе с тем, у пациентов с ЭоЭ, соблюдающих элиминационную диету, нередко выявляется недостаточность потребления макро- и микронутриентов, а также общей энергетической ценности рациона, что в конечном итоге может приводить к задержке физического развития [128]. Исследование Wolf и соавторов продемонстрировало, что индекс массы тела у взрослых пациентов с ЭоЭ был статистически значимо ниже по сравнению с контрольной группой (25 кг/м² против 28 кг/м², p=0,002), причем при наличии сужения пищевода индекс массы тела дополнительно снижался более чем на 2 кг/м² [137].

1.5. Фенотипы эозинофильного эзофагита

ЭоЭ характеризуется выраженной гетерогенностью клинических проявлений, что обусловило необходимость выделения различных фенотипических вариантов заболевания. Традиционно выделяют два основных эндоскопических фенотипа ЭоЭ: воспалительный и фибростенотический. Воспалительный фенотип характеризуется отеком СО, наличием линейных борозд, белесого экссудата и нормальным диаметром пищевода, тогда как для фибростенотического фенотипа характерно наличие фиксированных колец, стриктур и сужения просвета пищевода [75]. Фенотипы заболевания демонстрирует отчетливую возрастную зависимость: воспалительные изменения преобладают в популяции педиатрических пациентов, в то время как у взрослых пациентов доминирует фибростенотический фенотип с разницей среднего возраста между группами до 26 лет [107].

Вместе с тем, накапливаются данные о том, что фибростенотический фенотип может встречаться и в педиатрической популяции, однако значительно реже, чем во взрослой. Hong и соавт. описали случай развития выраженного стеноза пищевода у ребенка в возрасте 15 месяцев [64]. Hoffmann и соавт. в проспективной когорте детей в возрасте от 9 лет до 21 года выявили фибростенотические изменения у значительной части пациентов, при этом индекс растяжимости пищевода менее 4,5 мм²/мм рт. ст. ассоциировался с пищеводными кольцами 2 степени (AUC 0,81) и эпизодами вклинения пищи в пищевод. Общая частота формирования стриктур у детей варьировала от 3,4% до 11-22% в зависимости от длительности заболевания и возраста пациентов, что было существенно ниже, чем у взрослых (51-86%) [62]. Эти данные позволяют предполагать, что фибростеноз может представлять собой отдельный фенотип заболевания, а не исключительно следствие длительного воспалительного процесса.

Фибростенотические изменения ЭоЭ, включающие стриктуры пищевода, диффузное сужение просвета и снижение податливости стенки пищевода, представляют собой наиболее значимые последствия длительно протекающего воспаления. Распространенность стриктур пищевода у детей с ЭоЭ варьирует в различных исследованиях от 0,2% до 28% [22]. Наиболее значимым фактором, определяющим риск развития фибростеноза, является продолжительность задержки диагностики заболевания: установлено, что каждый год от возникновения симптомов ЭоЭ до установления диагноза увеличивает риск фибростеноза на 5% [132, 113].

1.6. Современные этиопатогенетические особенности и «ключевые» цитокины эозинофильного эзофагита

Патогенез ЭоЭ опосредован сложным каскадом иммунологических и воспалительных реакций. Центральную роль в этом процессе играет Th2-опосредованный воспалительный ответ, индуцированный пищевыми антигенами, с гиперпродукцией TSLP и IL-33, которые являются «аларминами» - мощными активаторами Th2-воспаления в тканях пищевода [29, 95]. Активированные Th2-клетки продуцируют интерлейкины-4, -5, -9 и -13, стимулирующие рекрутирование эозинофилов и высвобождение эозинофил-ассоциированных факторов, включая TGF-β. Совместное действие данных цитокинов индуцирует активацию фибробластов с их трансформацией в миофибробласты, которые секретируют компоненты экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, что приводит к фиброзу и ремоделированию пищевода. Результатом ремоделирования стенки пищевода и фиброза является снижение эластичности пищевода и нарушение его моторики, степень выраженности которых коррелирует с тяжестью заболевания [60, 73, 46].

Нарушение барьерной функции эпителия пищевода представляет собой ключевой патогенетический механизм ЭоЭ, тесно связанный с гиперпродукцией эпителиальных «аларминов» - тимического стромального

лимфопоэтина (TSLP), IL-33 и IL-25. Данные цитокины формируют критическую ось взаимодействия между эпителием и врожденным иммунитетом, привлекая дендритные клетки, базофилы и врожденные лимфоидные клетки второго типа, что инициирует каскад Т2-воспаления [105]. С полиморфизмами одиночных нуклеотидов в генах TSLP и CAPN14 ассоциирована повышенная восприимчивость к развитию заболевания. IL-33 рассматривается в качестве одного из центральных медиаторов связи между повреждением эпителиального барьера и запуском локального воспалительного ответа: его гиперэкспрессия индуцирует развитие спонтанного ЭоЭ у трансгенных моделей мышей, а клинические наблюдения у детей с дупликацией гена IL33 подтверждают формирование аналогичного фенотипа заболевания [122, 45, 124].

Несмотря на значительный прогресс в изучении биомаркеров ЭоЭ, до настоящего времени отсутствует консенсус относительно наиболее надежных лабораторных показателей для диагностики и мониторинга данного заболевания. Повышение концентраций эотаксина-3 (MIP4a), трансформирующего фактора роста-β (TGF-β) и эозинофильных протеинов наблюдается не только при ЭоЭ, но и при других заболеваниях с Т2-типом воспаления, включая БА и АтД, что снижает специфичность данных маркеров [21, 37, 24].

Гетерогенность цитокинового профиля, выявляемая у различных пациентов, может объяснять вариабельность клинических фенотипов заболевания и различия в терапевтических ответах, наблюдаемых как у детей, так и у взрослых пациентов [125]. Данные наблюдения обосновывают необходимость фенотипирования пациентов на основании паттернов воспаления и разработки персонализированных терапевтических стратегий, направленных на доминирующие патогенетические механизмы у конкретного пациента.

1.7. Современные подходы к лечению эозинофильного эзофагита у детей

Лечение ЭоЭ у детей представляет собой комплексную терапевтическую стратегию, направленную на достижение трех основных целей: устранение клинических симптомов, достижение эндоскопической ремиссии с восстановлением макроскопической картины слизистой оболочки пищевода и морфологическую ремиссию с редукцией эозинофильной инфильтрации до менее 15 эозинофилов в поле зрения. Морфологическая ремиссия ЭоЭ имеет важное значение для предотвращения долгосрочных осложнений, ассоциированных с субэпителиальным фиброзом и выраженной дисфагией и эпизодами вклинения пищи в пищевод. Согласно современным международным рекомендациям, основными направлениями терапии ЭоЭ у детей являются ИПП, топические ГКС и элиминационная диетотерапия, при этом метод лечения следует подбирать индивидуально после обсуждения с пациентом и его родителями с учетом тяжести заболевания, возраста ребенка, образа жизни и предпочтений семьи [12, 16, 42].

1.7.1. Алгоритм лечения и критерии ответа на терапию

Эффективность любой терапевтической стратегии необходимо контролировать через 8-12 недель от начала лечения с помощью ЭГДС с множественными биопсиями слизистой оболочки пищевода, при этом терапия может быть модифицирована в зависимости от ее эффективности и приверженности пациента лечению. При тяжелом течении заболевания следует сделать выбор в пользу терапии тГКС, тогда как при наличии возможности и желания соблюдать элиминационную диету данный подход может рассматриваться в качестве альтернативы [16]. Концептуальный подход к пониманию ответа на лечение ЭоЭ предполагает, что ответ на терапию можно констатироватьпри наличии уменьшения эозинофилии пищевода до 14 и менее эозинофилов в поле зрения большого увеличения, уменьшения симптомов на 30-80% по валидированным шкалам оценки и

улучшения эндоскопических показателей. Порогом полного ответа предложено считать менее одного эозинофила в поле зрения, исчезновение симптомов или улучшение более чем на 90% по опроснику дисфагии и показатель EREFS менее 2, тогда как улучшение менее 30% по опроснику дисфагии или по EREFS при персистирующей эозинофилии пищевода соответствуют отсутствию ответа на терапию [40].

1.7.2. Диетотерапия

Диетическая терапия представляет собой метод лечения, направленный на устранение этиологической причины заболевания, поэтому целью диетодиагностики и диетотерапии является выявление и исключение из рациона продуктов, вызывающих и поддерживающих активность заболевания [71]. Выделяют три основных диетологических подхода в ведении пациентов с ЭоЭ: элементная диета с полным переводом на питание смесью на основе аминокислот; эмпирические элиминационные диеты с исключением 6, 4 или 2 групп продуктов; таргетные диеты, основанные на результатах аллергологического обследования и подбираемые индивидуально [127, 25, 133].

Элементные диеты превосходят все другие диетические стратегии и большинство лекарственных подходов с точки зрения разрешения симптомов и достижения гистологической ремиссии: показано, что на фоне соблюдения элементной диеты ремиссия достигается более чем у 95% детей и взрослых пациентов с ЭоЭ [131]. В крупном обзоре, включившем 10 исследований у 462 детей с ЭоЭ, было продемонстрировано, что использование смесей на основе аминокислот в течение 4-8 недель приводило к гистологической ремиссии у 75-100% детей с исчезновением клинических симптомов [19]. Элементная диета может быть методом выбора при лечении ЭоЭ у детей грудного возраста, однако у более старших пациентов полный перевод на питание исключительно смесью на основе аминокислот сопряжен с определенными

трудностями в плане приверженности и качества жизни и может использоваться как краткосрочная стратегия [127, 16]. Альтернативным вариантом является включение аминокислотных смесей в рацион с целью нутритивной поддержки, что позволяет разнообразить питание допустимыми продуктами и при этом создать полноценный рацион, обеспечивающий все нутритивные потребности ребенка при сохранении низкого уровня антигенной нагрузки [83, 35].

Эмпирическая диета с исключением шести продуктов подразумевает отказ от наиболее частых пищевых аллергенов: белка коровьего молока, пшеницы, яиц, сои, арахиса, рыбы и морепродуктов [138]. Kagalwalla и соавторы продемонстрировали гистологическую ремиссию у 74% пациентов, получавших данный вид диетотерапии [69]. После элиминационного периода последовательное диагностическое введение исходно эмпирически исключенных продуктов с последующим эндоскопическим и гистологическим контролем может быть тактикой для более точного выявления пищевых триггеров ЭоЭ у каждого пациента [71, 136]. Пошаговый подход заключается в первичном исключении одного или двух продуктов, наиболее часто ассоциированных с пищевой аллергией - молока и глютена или яиц, и последующем увеличении ограничений только для пациентов, не ответивших на первичную элиминацию: Molina-Infante и соавторы показали, что примерно половина пациентов достигла клинико-гистологической ремиссии при такой стратегии [88]. Kagalwalla и соавторы установили, что процент ремиссии увеличивается до 64% у детей, получавших элиминационную диету с исключением четырех продуктов - молока, яиц, пшеницы и сои [70].

1.7.3. Терапия ингибиторами протонной помпы

Терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) считается одним из вариантов «первой линии» терапии ЭоЭ у детей. Ранее ИПП использовались для исключения ИПП-чувствительного ЭоЭ, однако согласно современным

представлениям о патогенезе и лечении заболевания данный метод считается устаревшим [49]. Механизм действия ИПП при ЭоЭ связан с уменьшением повреждения межклеточных соединений и уменьшением проницаемости СО, а также с противовоспалительным эффектом за счет ингибирования эотаксина-3 в эпителиальных клетках пищевода [99, 55]. Систематический обзор и метаанализ, опубликованный Lucendo и соавторами в 2016 году, включивший 33 исследования с общим числом 619 пациентов с эозинофилией пищевода (в том числе 188 детей), продемонстрировал, что терапия ИПП приводит к гистологической ремиссии (менее 15 эозинофилов в поле зрения) примерно у половины больных и к клиническому ответу у 60–65% пациентов, без статистически значимых различий между взрослыми и детьми [81]. Обновленный метаанализ 2025 года, включивший уже 7304 пациента, подтвердил, что ИПП индуцируют клинико-гистологическую ремиссию почти у 40–50% больных ЭоЭ, что сопоставимо с эффективностью других терапевтических стратегий [82].

В крупном многоцентровом исследовании EoE CONNECT, включившем 630 пациентов (в том числе детей), стандартная терапия ИПП обеспечила гистологическую ремиссию у 48,8% и клиническое улучшение у 71% больных; более высокий ответ отмечен при воспалительном фенотипе заболевания и при продолжении индукционного курса до 12 недель [77]. Проспективные педиатрические исследования показали, что при применении омепразола или эзомепразола в дозе 1–2 мг/кг/сут в течение 8–12 недель гистологический ответ достигается у 40–70% детей с ЭоЭ, при этом ранний полный ответ (≤5 эозинофилов в поле зрения при увеличении х400) ассоциирован с более высокой вероятностью длительной ремиссии [92,93].

Прекращение терапии ИПП у значительной части пациентов приводит к рецидиву симптомов и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода, поэтому при исходно хорошем ответе на лечение рекомендовано продолжение терапии в режиме поддерживающих доз с последующим

индивидуальным снижением обема терапии до минимальной эффективной дозы. В проспективном многоцентровом исследовании педиатрической когорты пациентов было показано, что около 70% детей, достигших ремиссии на этапе индукции терапии ИПП, сохраняют клинико-гистологическую ремиссию на фоне поддерживающей терапии низкими дозами эзомепразола (0,5–1 мг/кг/сут) в течение года, с благоприятным профилем безопасности. Совокупность этих данных подтверждает обоснованность использования ИПП как варианта терапии «первой линии» у детей с ЭоЭ, особенно при воспалительном фенотипе заболевания и отсутствии выраженного фибростеноза [77].

Терапию ИПП перед контрольной ЭГДС рекомендуется прекращать не менее чем за 2–3 недели, чтобы избежать маскирования эндоскопических и гистологических признаков эозинофильного эзофагита и получить достоверную оценку активности заболевания [43].

1.7.4. Терапия топическими кортикостероидами

Топические глюкокортикостероиды (тГКС) в настоящее время рассматриваются как один из ключевых методов фармакотерапии ЭоЭ у детей [16, 94, 26]. В настоящее время активно используют два действующих вещества - флутиказона пропионат и будесонид, которые обычно представлены препаратами, исходно предназначенными для ингаляционного применения при бронхиальной астме или интраназального использования при аллергическом рините, однако при ЭоЭ их необходимо глотать, смешивая с сахорозаменителем сукралозой или фруктовым пюре, добиваясь вязкой консистенции, позволяющей обволакивать слизистую оболочку пищевода и препятствуя быстрой доставке тГКС в желудок [111, 54, 117, 10]. При этом на территории Российской Федерации отсутствуют лекарственные формы топических ГКС, зарегистрированные с показанием «эозинофильный эзофагит»; назначение будесонида и флутиказона в проглатываемой форме осуществляется в режиме применения не по зарегистрированным показаниям

(off-label) по решению врачебной комиссии с обязательным информированным согласием законных представителей ребенка [12].

Механизм действия проглатываемых топических стероидов включает неспецифическое подавление Th2-опосредованного воспаления, снижение продукции эотаксина-3 и провоспалительных цитокинов, улучшение целостности эпителиального барьера и уменьшение ремоделирования стенки пищевода [121, 110, 90]. В экспериментальных и клинических работах показано, что на фоне терапии флутиказоном у пациентов нормализуется гиперэкспрессия IL-13, снижается экспрессия эотаксина-3 и уменьшается инфильтрация тучных клеток, а будесонид способствует регрессу субэпителиального фиброза и снижению уровня TGF-β, что свидетельствует о частичной обратимости ремоделирования тканей пищевода [23, 86, 17]. Установлено, что топические ГКС уменьшают апоптоз эпителиальных клеток, приводят к снижению уровня тучных клеток с подавлением генов, участвующих в дифференцировке Т-клеток и провоспалительного цитокина фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α). Патогенетическое действие топических ГКС также связано с обратным развитием ремоделирования пищевода: у детей с уменьшением количества эозинофилов в СО пищевода до уровня менее 7 эозинофилов в поле зрения большого увеличения на фоне приема будесонида в течение 3 месяцев продемонстрировано значительное снижение гистологических признаков фиброза и уровней TGF-β [14, 30].

Эффективность тГКС убедительно продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Пероральная вязкая суспензия будесонида у детей обеспечивала гистологическую ремиссию или значимое снижение эозинофильной инфильтрации у 65–87% пациентов при хорошей переносимости лечения [44, 54]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности флутиказона пропионата у детей с ЭоЭ продемонстрировано достоверное превосходство над плацебо по частоте гистологического ответа и

снижению выраженности симптомов дисфагии [74]. Метаанализы, объединяющие данные плацебо-контролируемых исследований у детей и взрослых, показали, что топические стероиды обеспечивают полную гистологическую ремиссию приблизительно у 50–60% пациентов и частичный ответ (существенное снижение эозинофильной инфильтрации) более чем у 70%, тогда как при плацебо эти показатели не превышают 3–5% и 30–35% соответственно [90, 31, 48, 50].

Для будесонида предлагается индукционная доза 1–2 мг/сут (в зависимости от возраста) в два приема с последующим снижением до поддерживающей дозы 0,5–1 мг/сут при достижении гистологической ремиссии; прием осуществляют после еды с воздержанием от пищи и жидкости не менее 30 минут [54]. Для флутиказона пропионата рекомендуются дозы 880–1760 мкг/сут в фазу индукции и 440–880 мкг/сут в поддерживающем режиме, при этом аэрозоль распыляют в полость рта с последующим проглатыванием без спейсера [74]. Британская рабочая группа BSPGHAN в 2024 году предложила стандартизированные возраст-зависимые дозировки проглатываемого будесонида (0,5 мг 2 раза в день у детей <10 лет и 1 мг 2 раза в день у детей ≥10 лет) с минимальной продолжительностью индукционного курса 3 месяца и дальнейшим рассмотрением поддерживающей терапии в течение не менее 1–2 лет [26, 102].

Топические глюкокортикостероиды в целом характеризуются благоприятным профилем безопасности. Наиболее частым нежелательным явлением является кандидоз ротоглотки и пищевода, регистрируемый в 4–26% случаев, как правило бессимптомный и хорошо поддающийся местной противогрибковой терапии [44, 86]. Было показано, что развитие кандидоза пищевода на фоне терапии может ассоциироваться с более выраженным ответом на лечение и рассматриваться как косвенный маркер хорошей приверженности к топическим стероидам. В обзорах 2020–2024 годов отмечается, что серьезные системные побочные эффекты встречаются редко, однако описаны случаи надпочечниковой недостаточности на фоне

длительной терапии будесонидом и флутиказоном у детей [51, 57]. При этом в проспективном исследовании Philla и соавт. у большинства детей, получавших проглатываемые тГКС в течение медианы 24 месяцев, клинически значимая супрессия функции надпочечников не выявлена [100]. В связи с этим современные руководства рекомендуют при длительной терапии тГКС у детей проводить мониторинг роста, массы тела и, при наличии настораживающих симптомов, лабораторную оценку функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [16, 26].

1.7.5. Терапия системными глюкокортикостероидами

Системные глюкокортикостероиды при ЭоЭ у детей рассматриваются как метод терапии, применяемый в ограниченных клинических ситуациях [79, 33]. Современные руководства подчеркивают, что преднизолон или метилпреднизолон могут быть использованы коротким курсом при тяжелом течении заболевания, выраженном болевом синдроме, остром нарушении глотания, наличии умеренно-тяжелых и тяжелых стриктур пищевода или при неэффективности топических стероидов, когда требуется быстрое купирование эозинофильного воспаления. В зарубежных согласительных документах также отмечено, что краткосрочный курс системных ГКС может рассматриваться как альтернатива немедленной дилатации при выраженных стриктурах, с последующим переходом на топическую терапию для поддержания ремиссии [16, 26].

В педиатрической когорте пациентов предлагается назначение преднизолона в дозе 1–2 мг/кг/сут (максимум 40–60 мг/сут) в 1–2 приема в течение 2 недель с последующим постепенным снижением дозы в течение последующих 2–4 недель, после чего целесообразен перевод на проглатываемые топические ГКС. Также существует мнение о том, что метилпреднизолон для внутривенной инфузии может применяться при невозможности перорального приема или при тяжелой дисфагии, однако такие ситуации рассматриваются как исключительные [141, 101, 53].

Эффективность системных ГКС при ЭоЭ была продемонстрирована в ранних исследованиях, показавших, что короткий курс преднизона приводит к быстрому уменьшению симптомов и практически полной гистологической ремиссии у большинства пациентов [101, 36]. Тем не менее, в исследованиях продемонстрирована сопоставимая клиническая эффективность тГКС при существенно более благоприятном профиле безопасности, что объясняет назначение системных ГКС в качестве индукционной терапии при осложненных формах заболевания [33, 79].

1.7.6. Биологическая терапия

Биологическая терапия при ЭоЭ направлена на селективную блокаду ключевых медиаторов Т2-воспаления и клеточных эффекторов, участвующих в формировании эозинофильной инфильтрации и фиброзного ремоделирования пищевода. Таргетные моноклональные антитела рассматриваются как перспективный вариант лечения пациентов с рефрактерным или тяжелым течением заболевания, позволяющий достичь клинико-гистологической ремиссии при более благоприятном профиле безопасности по сравнению с системными глюкокортикостероидами [126, 113].

Наибольшей доказательную базу эффективности и безопасности лечения ЭоЭ у детей в настоящее время имеет дупилумаб – полностью человеческое моноклональное антитело к α-субъединице рецептора IL-4, блокирующее сигнальные пути IL-4 и IL-13 и применяемое у детей и взрослых при Т2-ассоциированных заболеваниях: АтД, БА, узловатой почесухе, буллезном пемфигоиде и хроническом полипозном риносинусите [123, 20, 139, 91, 120]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы у подростков с 12 лет и взрослых с ЭоЭ (LIBERTY EoE TREET) продемонстрировано, что через 24 недели терапии дупилумабом более 60% пациентов достигают

гистологической ремиссии, сопровождающейся значимым уменьшением выраженности дисфагии и улучшением эндоскопических показателей [106]. В исследовании 3-й фазы у детей 1–11 лет (EoE KIDS) показано, что 58–68% пациентов, получавших дупилумаб в вес-ориентированных дозах, достигли гистологической ремиссии к 16-й неделе лечения, при устойчивом сохранении эффекта до 52 недель наблюдения, снижении индекса тяжести симптомов и улучшении эндоскопической растяжимости пищевода. Большинство пациентов имели сопутствующие Т2-ассоциированные заболевания (ПА, АтД, БА), при этом профиль безопасности дупилумаба соответствовал ранее установленному для других показаний [28].

Антагонисты IL-5 изучались как потенциальные средства таргетного воздействия на эозинофильное воспаление. В международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей с ЭоЭ A. Assa'ad и соавт. продемонстрировали, что трехкратное введение меполизумаба (0,55–10 мг/кг каждые 4 недели) приводит к статистически значимому снижению пикового и среднего числа эозинофилов в слизистой оболочке пищевода; у 89,5% пациентов среднее количество эозинофилов уменьшилось до <20 клеток в поле зрения, однако доля детей с полным гистологическим ответом (≤5 эозинофилов) была невысокой, а клиническое улучшение носило ограниченный характер [18]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании реслизумаба у 226 детей и подростков с ЭоЭ (Spergel и соавт.) инфузии 1–3 мг/кг каждые 4 недели обеспечивали снижение пикового количества эозинофилов на 59–67% по сравнению с 24% в группе плацебо, но улучшение симптомов наблюдалось во всех группах и не коррелировало со степенью снижения эозинофильной инфильтрации [118]. Современные обзоры позволяют сделать вывод о том, что ингибирование IL-5 эффективно для уменьшения эозинофилии пищевода, однако не обеспечивает устойчивого клинического эффекта и на данный момент не рассматривается как приоритетное направление терапии ЭоЭ [39].

Эффективность применения антагонистов IgE (омализумаба) изучалась у пациентов с ЭоЭ, преимущественно с выраженной атопией и пищевой аллергией. В пилотном исследовании омализумаб, назначенный на 12 недель 15 взрослым пациентам с длительным течением ЭоЭ, приводил к снижению тканевого уровня IgE и уменьшению количества эозинофилов и тучных клеток лишь у части больных; полная клинико-гистологическая ремиссия была достигнута приблизительно у трети пациентов. В последующем плацебо-контролируемом исследовании клинически значимого улучшения симптомов и гистологической активности на фоне омализумаба получено не было, что ограничивает перспективы его использования при ЭоЭ вне рамок сопутствующей IgE-опосредованной патологии [80].

1.7.7. Хирургические методы лечения эозинофильного эзофагита

Баллонная дилатация пищевода

Баллонную дилатацию рассматривают как эффективный дополнительный метод лечения при развитии стенозов и стриктур пищевода, которые не разрешаются на фоне консервативной терапии или в случае необходимости быстрого купирования симптомов, при этом ее выполняют на фоне медикаментозной терапии ЭоЭ, поскольку баллонная дилатация не влияет на сохраняющийся воспалительный процесс в тканях пищевода. В систематических обзорах доказано, что эндоскопическая баллонная дилатация безопасна у детей и взрослых с ЭоЭ и быстро купирует симптомы дисфагии: клиническое улучшение после баллонной дилатации отмечалось у 95% детей и взрослых без различий между возрастными группами. Частота осложнений составляла менее 1%: перфорация была зафиксирована в 0,38% случаев, кровотечение - в 0,05% случаев, при этом наиболее часто после баллонной дилатации отмечались боли в груди у 9,3% пациентов [87, 98].

Бужирование пищевода

Механическое бужирование с использованием дилататоров типа Savary-Gilliard рассматривается как безопасный и эффективный метод лечения

фибростенотических осложнений ЭоЭ, резистентных к противовоспалительной терапии [84]. Исследование Al-Hussaini и соавт. применения бужирования пищевода у 10 детей со стриктурами пищевода на фоне ЭоЭ (19 процедур дилатации) продемонстрировало увеличение медианы диаметра пищевода с 7 мм до 13,4 мм с положительным ответом во всех случаях [15].

Поскольку дилатация не влияет на эозинофильное воспаление, большинству пациентов требуются повторные сеансы дилатации пищевода: 67% нуждаются в повторной дилатации каждые 15 месяцев, 58% — в течение 12 месяцев после первичной процедуры [114]. Комбинация эндоскопической дилатации пищевода с эффективной противовоспалительной терапией (топические ГКС, ИПП, элиминационная диета) существенно снижает потребность в повторных вмешательствах [84].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем исследования

Исследовательская работа проводилась в период с октября 2023 г. по март 2025 г. 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 НИИ детской дерматологии (руководитель д.м.н., проф. Мурашкин Н.Н.), гастроэнтерологическом отделении Центра воспалительных заболеваний кишечника у детей (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.). Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

2.2. Характеристика пациентов и дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное когортное наблюдательное исследование, включившее 181 пациента, направленного на ЭГДС с жалобами, характерными для поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, преимущественно пищевода. В группу 1 вошли пациенты с эозинофилией пищевода (n=103), из которых были выделены пациенты с истинным эозинофильным эзофагитом — группа 1А (n=78), и пациенты с эозинофилией слизистой оболочки пищевода на фоне других заболеваний — группа 1Б (n=25). В группу 2 вошли 78 пациентов с эзофагитом без эозинофилии слизистой оболочки пищевода.

Для проведения анализа сывороточных маркеров Т2-воспаления в качестве группы сравнения (группа 3) с пациентами с ЭоЭ (группа 1А*, n=40) в исследование было дополнительно включено 40 пациентов с Т2-ассоциированными заболеваниями без ЭоЭ, который был исключен после проведения ЭГДС с морфологическим исследованием биоптатов СО пищевода. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критериями включения в группу 1 было наличие 15 и более эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 хотя бы в одном биоптате СО пищевода. В группу 1А вошли пациенты с установленным диагнозом ЭоЭ на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, а также после исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода.

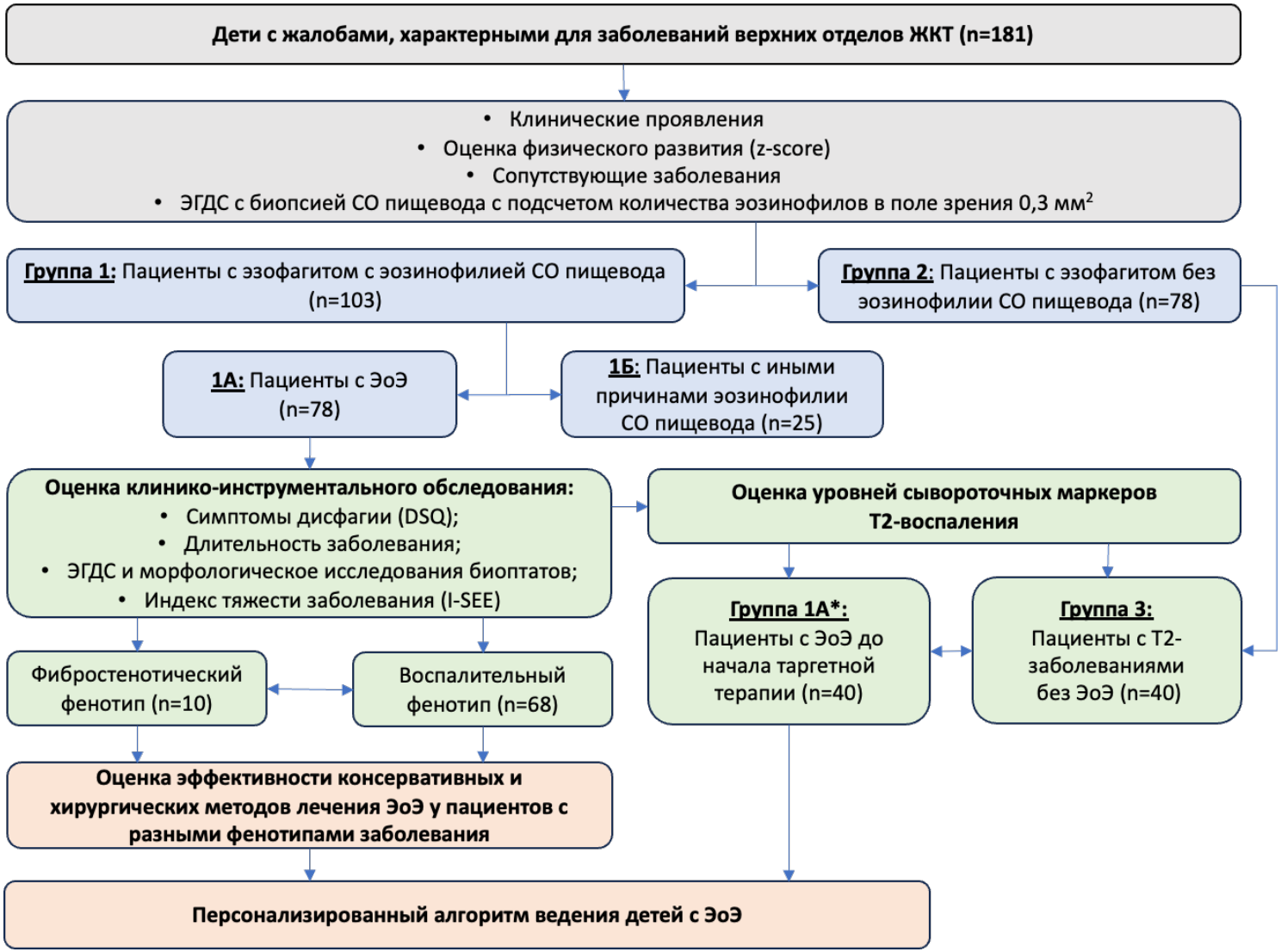


Рис. 1. Дизайн исследования.

Критерии включения детей в группу с ЭоЭ (группа 1А):

- детский возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев включительно;
- наличие симптомов затруднения при глотании пищи;
- установленный на основании эндоскопической биопсии слизистой оболочки пищевода (пиковое количество эозинофилов ≥15 в поле зрения при высоком увеличении 0,3 мм^2) диагноз эозинофильного эзофагита (согласно существующим международным критериям ESPGHAN 2017 г., BSPGHAN 2022 г., проекту клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ от 2024 г.);
- предоставление подписанного информированного согласия представителями пациента (до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет).

Критерии включения детей в группу с эозинофилией СО пищевода на фоне других заболеваний (группа 1Б):

- детский возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев включительно;
- количество эозинофилов ≥15 в поле зрения при высоком увеличении в биоптатах слизистой оболочки пищевода;
- наличие заболеваний, сопровождающихся эозинофилией слизистой оболочки пищевода: воспалительные заболевания кишечника, системные заболеваниями соединительной ткани, целиакия, ахалазия и другие эозинофильные поражения ЖКТ;
- предоставление подписанного информированного согласия представителями пациента (до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет).

Критерии включения детей в группу с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода (группа 2):

- детский возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев включительно;
- наличие эндоскопически подтвержденных признаков эзофагита;

• отсутствие эозинофилии в биоптатах слизистой оболочки пищевода: количество эозинофилов от 0 до 14 в поле зрения при высоком увеличении;

• предоставление подписанного информированного согласия законными представителями пациента (до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет).

Критерии включения детей в группу 3:

• детский возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев включительно;

• наличие сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит)

• отсутствие эндоскопических и морфологических признаков эозинофильного эзофагита (количество эозинофилов от 0 до 14 в поле зрения при высоком увеличении);

• предоставление подписанного информированного согласия законными представителями пациента (до 14 лет) или самим пациентом (старше 14 лет).

Критерии невключения пациента в исследование:

• Отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем.

• Отказ законного представителя и/или самого пациента с 14 лет от подписания информированного согласия.

Критерии не включения для пациентов, у которых проводилась оценка уровней сывороточных биомаркеров Т2-воспаления (группа 1А и группа 2*):*

• Наличие других системных заболеваний.

• Лечение иммуносупрессивными или генно-инженерными иммунобиологическими препаратами.

• Отсутствие готовности к сотрудничеству с врачом-исследователем.

• Отказ законного представителя и/или самого пациента с 14 лет от подписания информированного согласия.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Клинические методы исследования

Всем детям, включенным в исследование, проведено комплексное обследование в рамках стационарного лечения, в соответствии со стандартами оказания специализированной медицинской помощи.

Диагноз ЭоЭ устанавливался на основании фенотипической картины заболевания с последующим проведением полноценного объема диагностических мероприятий: клинико-лабораторных, иммунологических, эндоскопических и морфологических методов обследования в соответствии с критериями диагностики ЭоЭ у детей: наличие симптомов дисфагии, эндоскопических признаков ЭоЭ и 15 и более эозинофилов в поле зрения при увеличении х400 (~0,3 мм2) хотя бы в одном биоптате СО пищевода [12, 16, 42].

Сбор анамнестических данных осуществлялся посредством структурированного интервью с пациентом и с законными представителями пациента. При сборе анамнеза учитывали характер жалоб, их динамику и продолжительность. В группе пациентов с ЭоЭ (группа 1А) на втором этапе проводилось анкетирование на основе опросника выраженности симптомов дисфагии (Dysphagia Symptom Questionnaire - DSQ) (Приложение 1). Формула для расчета балла опросника DSQ: [(Сумма баллов для вопросов 2 и 3) х 14] / количество заполнений опросника. Максимально возможный балл по шкале DSQ составляет 84, при этом более низкий балл свидетельствует о меньшей частоте или менее выраженной степени дисфагии [65].

В ходе детального анамнестического расспроса наряду с информацией, касающейся основного заболевания, проводилась углубленная оценка

аллергологического анамнеза с детализацией характера, продолжительности и особенностей вскармливания с момента рождения пациента. Особое внимание уделялось систематическому анализу семейной предрасположенности к аллергическим заболеваниям для выявления наследственно-детерминированных факторов риска развития атопических состояний. В рамках комплексного подхода к сбору анамнестических сведений также осуществлялась верификация коморбидной патологии и сопутствующих заболеваний в процессе динамического клинического наблюдения, что обеспечивало формирование интегративной клинико-анамнестической характеристики каждого пациента для последующей дифференциально-диагностической оценки и определения тактики дальнейшего ведения пациента.

Оценка нутритивного статуса

Клинический осмотр проводился с применением общепринятых в пропедевтике детских болезней методов пальпации, перкуссии и аускультации. Обращали внимание при осмотре на общее состояние ребенка, телосложение и состояние питания, цвет, температуру и наличие изменений кожных покровов, форму и размер живота.

Измерение массы тела и роста детей проводилось с использованием откалиброванных весов и ростомера. Оценку физического развития детей проводили по «Нормам роста детей, разработанным ВОЗ» (2006 г). Они включали следующие индексы: масса тела к возрасту, рост/длина тела к возрасту, масса тела для роста/длины тела, индекс массы тела (ИМТ). Данные показатели представлены в перцентилях и Z-score, для расчета которых использовали компьютерную программу WHO Anthro (для детей до 5 лет) или WHO AnthroPlus (для детей от 5 до 19 лет) [134, 135].

Дефицит массы тела (WAZ - z-score масса тела/возраст) или недостаточная длина (HAZ - z-score длина тела (рост)/возраст) тела ребенка устанавливались при величине соответствующей Z-score<-2. Высокорослость рост/длина тела характеризовалась величиной HAZ>+2. Масса тела считалась

нормальной при значениях ИМТ в пределах ± 1,0 SDS ИМТ, вес считался избыточным при SDS ИМТ от +1,0 до +2,0, ожирение диагностировалось при SDS ИМТ > +2,0 [13, 3]. Показатели BAZ у детей в диапазоне от -1 до -2, согласно общепринятым рекомендациям, рассматривались как легкая степень недостаточности питания, что соответствует критериям легкой белково-энергетической недостаточности (код по МКБ-10 - E 44.1) BAZ от -2 до -3 соответствовал недостаточности питания средней степени, ниже -3 – соответствовал тяжелой недостаточности питания [1].

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Непосредственно перед проведением ЭГДС у 40 пациентов с ЭоЭ и 40 пациентов с другими Т2-ассоциированными заболеваниями без ЭоЭ был взят образец крови объемом 2 мл в вакуумную пробирку с активатором свертывания. После центрифугирования (1500 об/мин/15 минут) полученная сыворотка хранилась при температуре −70 °C до проведения анализа. Количественное определение уровней EPX (кат. № SEJ138Hu), MBP (кат. №SEB650Hu), CLA (кат. №SEC387Hu) и MIP4a (кат. №SEC091Hu) проводилось с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA Kit «Cloud-Clone» (США). Уровни IL-5 (кат. №ELH-IL5-1), IL-13 (кат. №ELH-IL13-1) и IL-33 (кат. №ELH-IL33-1) определялись с помощью ИФА ELISA Kit «RayBio» (США), уровень ECP (кат. №SK00128-01) измерялся с помощью ИФА «Aviscera Bioscience» (США), а уровень IL-4 (кат. №A-8754) определялся с помощью ИФА «Вектор-Бест» (Россия).

2.3.3. Инструментальные методы исследования

Эзофагогастродуоденоскопия

Эзофагогастродуоденоскопия с биопсиями слизистой оболочки пищевода была выполнена с использованием видеоэндоскопической системы «EPX-2500 Fujifilm» (Япония) и гастроскопов EG-760R (диаметр 9,2 мм), 530NW (диаметр 5,8 мм), а также видеоэндоскопической системы «Olympus EVIS EXERA III» (Япония) с гастроскопами GIF-H190 (диаметр 9,2 мм), GIF-

H180 (диаметр 8,8 мм) и GIF-XP170N (диаметр 5,8 мм). В большинстве случаев исследование проводилось под общей анестезией с применением масочного наркоза.

Для оценки эндоскопических признаков ЭоЭ использовалась валидированная шкала EREFS [59] (Приложение 2). Каждому пациенту было выполнено шесть биопсий СО пищевода (по две из каждой трети), а также при первичной ЭГДС — биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и желудка для исключения гастроинтестинальной эозинофилии.

Морфогистологическое исследование биоптатов

Биоптаты дистального, среднего или проксимального отделов пищевода от каждого пациента были помещены в 10% раствор формалина. Затем ткань была обработана и залита в парафиновые блоки. Срезы толщиной 4 мкм помещены на предметные стекла и окрашены гематоксилином и эозином или по методу Романовскому-Гимзе для лучшей визуализации эозинофилов. Окрашивание по методу Грокотта применяли для дифференциальной диагностики с кандидозом пищевода. Для диагностики субэпителиального фиброза проводилась окраска по Массону.

Гистологические препараты изучались в патологоанатомическом отделении с использованием микроскопа Nikon ECLIPSE Ni, фирмы Nikon. Фотодокументация была представлена биоптатами (по 1-2 фрагмента) из каждой трети пищевода, при первичной диагностике ЭоЭ также представлена биоптатами из желудка и двенадцатиперстной кишки. Пиковое количество эозинофилов в поле зрения при большом увеличении (х400) в полученных биоптатах СО подсчитывалось врачами-патологоанатомами, стандартный размер ~0,3 мм^2.

Для оценки гистологических признаков ЭоЭ также применялась шкала EoEHSS. Система гистологической оценки ЭоЭ разработана Collins et al. в 2017 году и представляет собой валидированный инструмент для комплексной оценки биоптатов пищевода. Шкала оценивает восемь гистологических признаков, каждый из которых имеет градацию по степени выраженности

(grade) и распространенности (stage) от 0 до 3 баллов, где 0 соответствует норме, а 3 отражает максимальные изменения [32] (Приложение 3).

2.3.4. Оценка тяжести течения эозинофильного эзофагита

Всем пациентам с установленным диагнозом ЭоЭ на основании результатов клинико-инструментального обследования пациентов была проведена оценка тяжести заболевания по Индексу тяжести эозинофильного эзофагита (I-SEE — Index of Severity for Eosinophilic Esophagitis) (Приложение 4). Индекс I-SEE — это международно разработанная и валидированная шкала тяжести эозинофильного эзофагита, созданная мультидисциплинарной командой экспертов для стандартизации оценки выраженности заболевания. Индекс оценивает шесть основных характеристик со стороны трех признаков: симптомов, воспалительных и фибростенотических изменений по данным ЭГДС и морфологического исследования биоптатов пищевода [37].

2.3.5. Статистическая обработка полученных данных

Ввод, накопление и сортировка данных проводились с использованием ПК и программы Microsoft Excel. Математико-статистическая обработка и анализ результатов исследования выполнялись на платформе Windows 10 (Microsoft, США) с использованием инструментов «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного процессора Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США).

Расширенный статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM SPSS Statistics, США). Категориальные (номинальные) переменные описывали с указанием абсолютных частот и соответствующих им процентных долей. Для проверки соответствия распределения количественных показателей закону нормального распределения применялся критерий Шапиро–Уилка. При подтверждении нормальности распределения данные представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); сравнение двух независимых выборок в этих условиях выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Линейную

ассоциацию между количественными признаками при нормальном распределении оценивали методом корреляции Пирсона (коэффициент r).

В рамках описательной и аналитической статистики рассчитывались средние и относительные величины, стандартные отклонения и стандартные ошибки, минимальные и максимальные значения, а также 95% доверительные интервалы. Поскольку для большинства анализируемых показателей нормальность распределения не была подтверждена, для их описания преимущественно использовали непараметрические характеристики: медиану (Me) и межквартильный размах (25-й и 75-й процентили). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам осуществлялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ различий по качественным признакам выполняли с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Статистическую значимость различий оценивали при уровне $p<0,05$; значения $p<0,01$ расценивали как высоко значимые, а $p<0,001$ — как свидетельствующие о максимально выраженной статистической значимости.

Для оценки диагностических характеристик отдельных показателей и моделей, включая вычисление чувствительности и специфичности, использовалась бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ с определением площади под кривой (AUC). Интерпретация AUC осуществлялась следующим образом: 0,9–1,0 — отличное качество модели; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — удовлетворительное; 0,5–0,6 — неудовлетворительное. На основании ROC-кривых определялось оптимальное соотношение чувствительности и специфичности и рассчитывали пороговое значение (cut-off), разделяющее группы наблюдений.

Для анализа взаимосвязи между переменными при отсутствии нормального распределения применяли корреляционный анализ с использованием непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Интерпретацию величины коэффициента корреляции проводили по шкале Чеддока: значения 0,3–0,5 расценивали как слабую связь, 0,5–0,7 — как умеренную, более 0,7 — как сильную.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

3.1. Общая клиническая характеристика пациентов

В исследование был включен 181 пациент, направленный на ЭГДС с жалобами, характерными для поражения верхних отделов ЖКТ, преимущественно пищевода. Всем пациентам выполнялась биопсия слизистой оболочки пищевода, по результатам которой они были разделены на две основные группы: в группу 1 вошли пациенты с эозинофилией пищевода (n=103), из которых были выделены пациенты с истинным ЭоЭ, группа 1А (n=78), и пациенты с эозинофилией СО пищевода на фоне других заболеваний, группа 1Б (n=25). Критериями включения в группу 1 было наличие 15 и более эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 хотя бы в одном биоптате СО пищевода.

В группу 1А вошли пациенты с установленным диагнозом ЭоЭ на основании комплексного клинико-лабораторного обследования, а также после исключения заболеваний, сопровождающихся эозинофилией пищевода (эозинофильный гастроэнтерит, целиакия, болезнь Крона, инфекционные и лучевые эзофагиты, гиперэозинофильный синдром, лекарственный эзофагит, васкулиты, ахалазия кардии, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные опухоли).

В группу 1Б вошли 16 (64,0%) пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), 5 (20,0%) пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани (в том числе, 3 пациента с ювенильным артритом и 2 пациента с гиперэозинофильным синдромом) и 4 (16,0%) пациента с целиакией.

В группу 2 вошли пациенты с эзофагитом без эозинофилии пищевода (n=78). Все пациенты наблюдались амбулаторно или находились на стационарном лечении в многопрофильном педиатрическом стационаре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России.

3.2. Клиническая характеристика групп пациентов с эзофагитом без эозинофилии пищевода, с эозинофильным эзофагитом и с иными причинами эозинофилии пищевода

Для выявления клинических особенностей пациентов был проведен сравнительный анализ пациентов с ЭоЭ и пациентов с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода и с эозинофилией СО пищевода на фоне иных причин.

3.2.1. Возрастно-половая характеристика пациентов

Среди пациентов с ЭоЭ наблюдалось значительное преобладание пациентов мужского пола: 60 (76,9%) мальчиков и 18 (23,1%) девочек, что соответствует типичному гендерному распределению при ЭоЭ [42, 97]. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 12,7 [8; 15] лет.

Проведен сравнительный анализ клинико-демографических показателей пациентов между группами пациентов с ЭоЭ и с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода (рис. 2). Гендерное распределение показало статистически значимые различия между группами: в группе с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода пациенты мужского пола составили всего 46,2% (36 человека) ($p<0,001$). Медиана возраста при установлении диагноза в группе с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода составила 11,8 [7; 15] лет ($p = 0,265$).

Среди пациентов с иными причинами эозинофилии СО пищевода по сравнению с группой пациентов с ЭоЭ отмечалось примерно одинаковое распределение пациентов по полу - 14 (56,0%) пациентов мужского пола и 11 пациентов (44,0%) женского пола ($p=0,001$). Медиана возраста в данной группе составила 9,8 [5,4;13,2] лет ($p=0,021$).

Таким образом, именно для пациентов с ЭоЭ (группа 1А) было характерно значительное преобладание пациентов мужского пола.

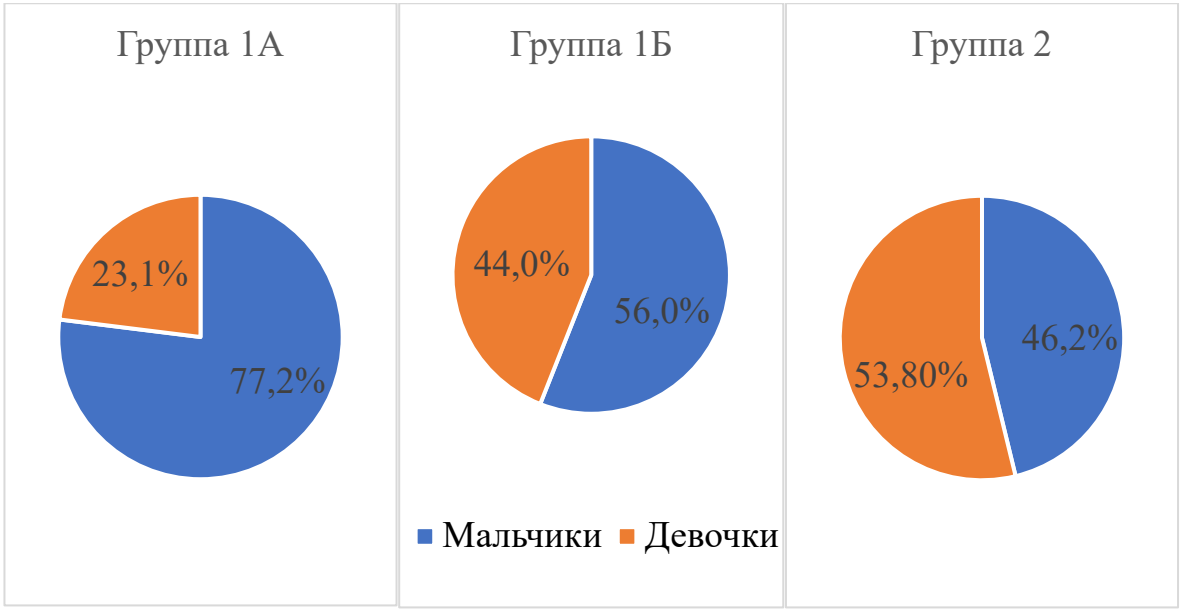


Рис. 2. Распределение полов в группах пациентов, включенных в исследование: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

3.2.2. Особенности физического развития и нутритивного статуса пациентов

Сравнительный анализ антропометрических данных между пациентами с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода и с ЭоЭ выявил статистически значимые различия. Как продемонстрировано на рис. 3, дефицит массы тела в 2,3 раза чаще встречался в группе 1А, чем в группе 2 - у 29 (37,2%) против 12 (15,4%) детей (p=0,001) соответственно, в то время как избыточная масса тела чаще, но без статистически значимой разницы, встречалась у пациентов группы 2 – у 9 (11,5%) против 3 (3,9%) пациентов с ЭоЭ (p=0,114) и у 2 пациентов с иными причинами эозинофилии пищевода (p=0,356).

Низкорослость статистически значимо чаще встречалась у пациентов с иными причинами эозинофилии пищевода (группа 1Б) - у 7 (28,0%) детей

против 8 (10,3%) детей группы 2 (p=0,001) и у 12 (15,4%) детей группы 1А (p=0,043) (рис.4).

Таким образом, для пациентов с ЭоЭ по сравнению с пациентами с эзофагитом без эозинофилии пищевода был характерен дефицит массы тела (табл.1).

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей физического развития и нутритивного статуса пациентов, вошедших в исследование, Me [Q1;Q3].

Показатель	Группа 1А (n=78)	Группа 1Б (n=25)	Группа 2 (n=78)	p 1А-1Б	p 1А-2	p 1Б-2
BAZ	-0,96 [-2,44;0,21]	-2,07 [-2,19;-0,19]	-0,33 [-1,45;0,47]	0,192	0,009	<0,001
HAZ	-0,02 [-0,85;0,99]	-0,30 [-2,01;0,31]	0,22 [-0,97;0,79]	0,044	0,001	0,003

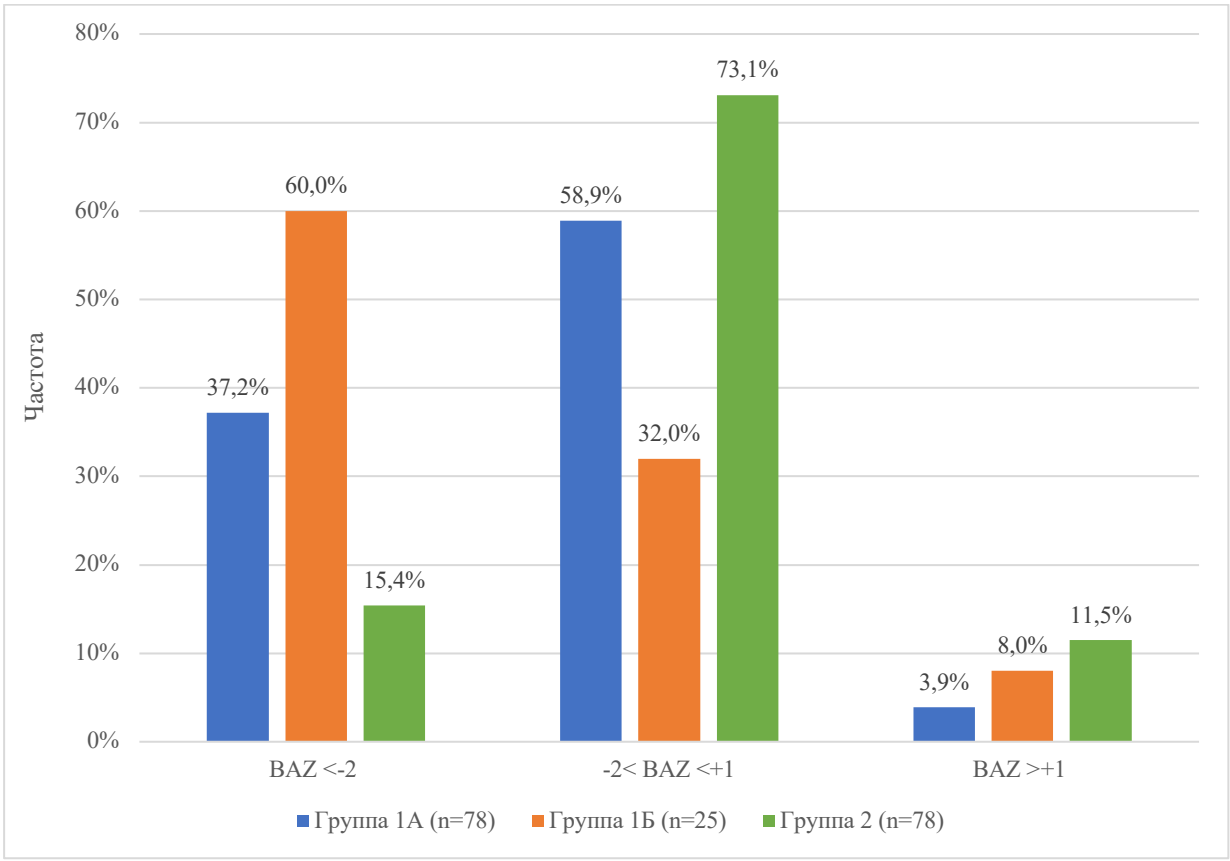


Рис. 3. Распределение показателей индекса массы тела к возрасту (BAZ) у детей, включенных в исследование.

Примечание: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

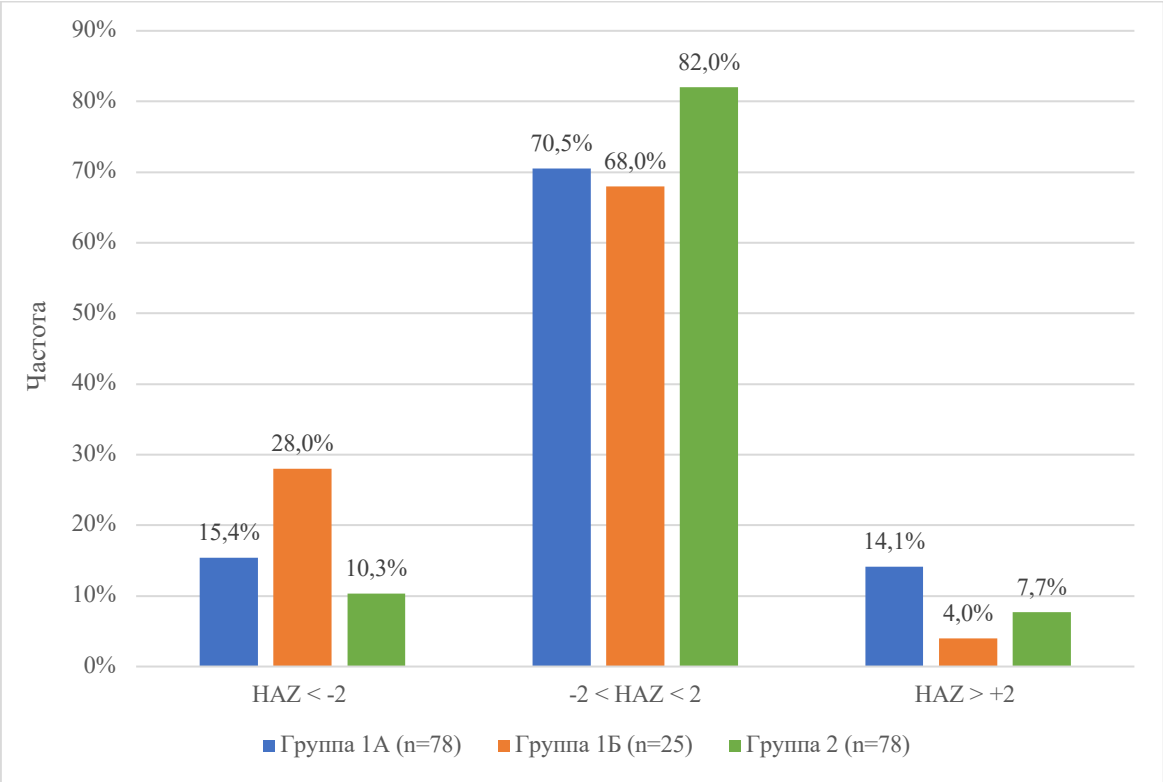


Рис.4. Распределение показателей роста к возрасту (HAZ) у детей, включенных в исследование.

Примечание: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

У пациентов с эозинофилией пищевода по иным причинам отмечались наименьшие антропометрические показатели в отношении дефицита массы тела и низкорослости, что может объясняться наличием у них заболеваний, при которых недостаточность питания является частым осложнением (16 пациентов с ВЗК и 4 пациента с целиакией), а низкорослость могла быть обусловлена длительным лечением системными ГКС). Группа пациентов с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода по совокупности показателей характеризовалась наилучшими параметрами физического развития.

3.2.3. Сопутствующие аллергические заболевания

Распределение аллергических заболеваний между группами пациентов с эозинофильным эзофагитом (группа 1А), с иными причинами эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 1Б) и эзофагитом без эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 2) продемонстрировало статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2. Сравнение структуры аллергических заболеваний у пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Группа 1А (n=78)	Группа 1Б (n=25)	Группа 2 (n=78)	p 1А-1Б	p 1А-2	p 1Б-2
Аллергические заболевания, в том числе:	69 (88,5%)	21 (84,0%)	27 (34,6%)	0,512	**<0,001**	**<0,001**
Пищевая аллергия	54 (69,2%)	14 (56,0%)	4 (5,1%)	0,235	**<0,001**	**<0,001**
Аллергический ринит	49 (62,3%)	7 (28,0%)	6 (7,7%)	**0,003**	**<0,001**	**0,014**
Поллиноз	40 (51,3%)	4 (16,0%)	3 (3,8%)	**0,002**	**<0,001**	0,057
Атопический дерматит	48 (61,5%)	9 (36,0%)	8 (10,2%)	**0,037**	**<0,001**	**0,005**
Бронхиальная астма	27 (34,6%)	5 (20,0%)	6 (7,7%)	0,218	**<0,001**	0,130

Примечание: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

Среди 78 пациентов с ЭоЭ (группа 1А) у подавляющего большинства – у 69 (88,5%) детей – была выявлена сопутствующая аллергопатология, в структуре которой наиболее часто встречалась ПА – у 54 (69,2%) пациентов, АР – у 49 (62,8%) пациентов, АтД – у 48 (61,5%) пациентов. При этом 40

(51,3%) детей имели сезонный АР (поллиноз), а БА выявлена у 27 (34,6%) пациентов.

Примечательно, что среди пациентов с иными причинами эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 1Б) также отмечался высокий уровень сопутствующих аллергических заболеваний – у 21 (84,0%) пациента из 25, что статистически значимо не отличалось от группы пациентов с эозинофильным эзофагитом (p=0,512). Так, в группе 1Б сопутствующая ПА была выявлена у 14 (56,0%) пациентов, АтД – у 9 (36,0%), АР – у 7 (28,0%), поллиноз – у 4 (16,0%) и БА – у 5 (20,0%) пациентов.

При сравнении структуры аллергических заболеваний между группами 1А и 1Б выявлены статистически значимые различия по ряду показателей. АР и поллиноз статистически значимо чаще встречался в группе 1А по сравнению с группой 1Б: соответственно 62,3% против 28,0% (p=0,003), 51,3% против 16,0% (p=0,002), что подтверждает особую ассоциацию сезонного АР с ЭоЭ. АтД также статистически значимо чаще встречался у пациентов с ЭоЭ: 61,5% против 36,0% (p=0,037). В отношении ПА и БА статистически значимых различий между группами 1А и 1Б не выявлено (p=0,235 и p=0,218 соответственно).

Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с эзофагитом без эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 2) статистически значимо реже встречались по сравнению с обеими группами пациентов с эозинофилией пищевода: у 27 (34,6%) против 69 (88,5%) пациентов группы 1А (p<0,001) и против 21 (84,0%) пациента группы 1Б (p<0,001).

При сравнении группы 1А с группой 2 выявлены статистически значимые различия по всем изучаемым показателям. Наиболее высокие различия отмечены для ПА: 69,2% в группе 1А против 5,1% в группе 2 (p<0,001). Статистически значимые различия выявлены также в отношении АР (62,3% против 7,7%; p<0,001), поллиноза (51,3% против 3,8%; p<0,001), АтД (61,5% против 10,3%; p<0,001) и БА (34,6% против 7,7%; p<0,001).

При сравнении группы 1Б с группой 2 также обнаружены статистически значимые различия по большинству показателей. Частота общей аллергопатологии статистически значимо различалась: 84,0% против 34,6% ($p<0,001$). Статистически значимые различия выявлены для ПА (56,0% против 5,1%; $p<0,001$), АР также статистически значимо чаще встречался в группе 1Б: 28,0% против 7,7% ($p=0,014$). АтД выявлялся статистически значимо чаще в группе 1Б: 36,0% против 10,3% ($p=0,005$). В отношении поллиноза различия между группами 1Б и 2 приближались к статистически значимым, однако не достигли порогового уровня: 16,0% против 3,8% ($p=0,057$). Аналогичная тенденция отмечена для БА: 20,0% против 7,7% ($p=0,130$).

Таким образом, проведенный анализ демонстрирует, что для всех детей с эозинофилией слизистой оболочки пищевода – как с эозинофильным эзофагитом, так и с иными причинами эозинофилии пищевода (группа 1Б) – характерна высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний (88,5% и 84,0% соответственно), что статистически значимо отличалось от группы пациентов с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода (34,6%). При этом пациенты с ЭоЭ отличаются от пациентов с иными причинами эозинофилии пищевода более высокой частотой респираторных аллергических заболеваний, особенно АР и поллиноза, а также АтД. Выявленные закономерности подтверждают тесную патогенетическую взаимосвязь между эозинофилией пищевода и атопическими заболеваниями у детей, при этом пациенты с ЭоЭ имели наибольшую ассоциацию с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

3.2.4. Клинические симптомы и жалобы

Анализ жалоб и клинических проявлений у всех пациентов, вошедших в исследование, представлен на рис. 5.

В группе пациентов с ЭоЭ (группа 1А, $n=78$) наиболее часто встречались боли в животе – у 55 (70,5%) пациентов, дисфагия – у 37 (47,4%)

детей, ГЭРБ-подобные симптомы – у 31 (39,7%) пациента и низкие прибавки массы тела – у 28 (35,9%) детей. Реже отмечались тошнота - у 21 (26,9%) ребенка, изменение пищевого поведения - у 20 (25,6%) детей, рвота - у 16 (20,5%) детей. Обтурация пищевода пищевым болюсом наблюдалась у 10 (12,8%) пациентов данной группы.



Рис. 5. Сравнение жалоб и клинических проявлений у пациентов, включенных в исследование.

Примечание: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

У пациентов с иными причинами эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 1Б, n=25) наиболее часто встречались боли в животе – у 18 (72,0%) пациентов, что статистически значимо не отличалось от группы 1А (p=1,000). Однако статистически значимо чаще, чем в группе 1А, встречались тошнота – у 17 (68,0%) против 21 (26,9%) (p<0,001), ГЭРБ-подобные симптомы – у 16 (64,0%) против 31 (39,7%) (p=0,040) и низкие прибавки массы тела – у 15 (60,0%) против 28 (35,9%) (p=0,039). При этом в группе 1Б статистически значимо реже по сравнению с группой 1А отмечалась дисфагия: 6 (24,0%) против 37 (47,4%) (p=0,041). Рвота встречалась реже – лишь у 2 (8,0%) пациентов (p=0,228), изменение пищевого поведения – у 3 (12,0%) детей (p=0,080).

У пациентов с эзофагитом без эозинофилии слизистой оболочки пищевода (группа 2, n=78) клиническая картина была иной. Доминирующими симптомами являлись ГЭРБ-подобные симптомы, которые наблюдались у подавляющего большинства – у 68 (87,2%) пациентов, что статистически значимо отличалось как от группы 1А (39,7%; p<0,001), так и от группы 1Б (64,0%; p=0,016). Тошнота отмечалась у 44 (56,4%) пациентов, что статистически значимо чаще, чем в группе 1А (p<0,001), но не отличалось от группы 1Б (p=0,356). При этом в группе 2 статистически значимо реже по сравнению с группой 1А встречались боли в животе - у 22 (28,2%) против 55 (70,5%) пациентов (p<0,001), дисфагия - у 10 (12,8%) против 37 (47,4%) пациентов (p<0,001), изменение пищевого поведения - у 8 (10,2%) против 20 (25,6%) пациентов (p=0,021) и низкие прибавки массы тела - у 6 (7,7%) против 28 (35,9%) пациентов (p<0,001). Обтурация пищевода пищевым болюсом как в группе 2, так и в группе 1Б, не встречалась вообще, что статистически значимо отличалось от группы 1А (p=0,001 для обеих групп).

Сравнение группы 1Б с группой 2 выявило статистически значимые различия по ряду показателей. Боли в животе статистически значимо чаще встречались в группе 1Б: 72,0% против 28,2% ($p<0,001$). ГЭРБ-подобные симптомы, напротив, статистически значимо чаще наблюдались в группе 2: 87,2% против 64,0% ($p=0,016$). Низкие прибавки массы тела статистически значимо чаще отмечались в группе 1Б: 60,0% против 7,7% ($p<0,001$). В отношении тошноты, рвоты, дисфагии и изменения пищевого поведения статистически значимых различий между группами 1Б и 2 не выявлено.

Таким образом, проведенный статистический анализ свидетельствует о существенных различиях в клинической картине между тремя исследуемыми группами пациентов. Для пациентов с ЭоЭ (группа 1А) была характерна триада: боли в животе, дисфагия и обтурация пищевода пищевым болюсом (последний симптом является патогномоничным и встречается исключительно в данной группе). Пациенты группы 1Б отличались высокой частотой жалоб на тошноту и низкие прибавки массы тела, что сближало их клиническую картину с группой пациентов без эозинофилии пищевода. Для группы 2 было характерно доминирование ГЭРБ-подобной симптоматики и тошноты при значительно меньшей частоте жалоб на боли в животе и дисфагию по сравнению с обеими группами пациентов с эозинофилией пищевода.

3.2.5. Характеристика эндоскопических данных и морфологических изменений в биоптатах слизистой оболочки

Проведен сравнительный анализ особенностей эндоскопических характеристик среди пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

Наиболее частыми эндоскопическими изменениями в пищеводе у детей с ЭоЭ (группа 1А) являлись отек СО – у 78 (100%) пациентов, линейные борозды – у 76 (92,7%) пациентов, белесоватый экссудат в виде налетов – у 68 (82,9%) пациентов. Медиана пикового количества эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 в данной группе пациентов составила 38 [30; 45] эозинофилов.

У пациентов с иными причинами эозинофилии СО пищевода (группа 1Б) наиболее частыми эндоскопическими изменениями являлись эрозии – у 17 (68,0%) пациентов и отек СО – у 14 (56%) пациентов. Наличие продольной исчерченности и белесоватого экссудата в данной группе встречались статистически значимо реже по сравнению с пациентами с ЭоЭ – соответственно у 5 (20,0%) пациентов и у 3 (12,0%) пациентов (p<0,001). Выявлены статистически значимые различия медианы пикового количества эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 по сравнению с группой пациентов с ЭоЭ: 18 [15;24] против 38 [30; 45] эозинофилов (p=0,045).

Таблица 3. Эндоскопические признаки и морфологические изменения в биоптатах СО пищевода пациентов, включенных в исследование.

Показатель	**Группа 1А (n=78)**	**Группа 1Б (n=25)**	**Группа 2 (n=78)**	**p 1А-1Б**	**p 1А-2**	**p 1Б-2**
Отёк СО	78 (100%)	14 (56,0%)	41 (52,6%)	**0,012**	0,007	0,821
Кольца (поперечная исчерченность)	21 (25,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**	**<0,001**	1,000
Экссудат	64 (82,1%)	3 (12,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**	**<0,001**	**0,013**
Продольная исчерченность (борозды)	72 (92,3%)	5 (20,0%)	0 (0,0%)	**0,002**	**<0,001**	**0,000**
Стеноз (сужение) пищевода	10 (12,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**	**<0,001**	1,000
Эрозии	14 (17,9%)	17 (68,0%)	68 (87,2%)	**0,003**	**<0,001**	**0,037**
Пиковое количество эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2, Me [Q1; Q3]	38 [30; 45]	18 [15;24]	2 [0;5]	**0,045**	**<0,001**	**-**

Примечание: 1А – пациенты с эозинофильным эзофагитом, 1Б – пациенты с иными причинами эозинофилии СО пищевода, 2 - пациенты с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода.

Для группы пациентов с эзофагитом без эозинофилии СО пищевода (группа 2) по сравнению с пациентами с ЭоЭ наиболее характерными эндоскопическими изменениями СО пищевода были наличие эрозий – у 68 (87,2%) пациентов и слабовыраженный отек СО – у 41 (52,6%) пациентов, в то время как продольные борозды, концентрические сужения пищевода в виде колец и экссудативные наложения на СО в данной группе пациентов не встречались ($p<0,001$). Медиана пикового количества эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 в данной группе пациентов по сравнению с группой пациентов с ЭоЭ составила 2 [0;5] ($p<0,001$).

Различия между группами 1Б и 2 по большинству специфических признаков статистически незначимы: отек СО ($p=0,821$), концентрические кольца ($p=1,000$). Экссудат и борозды статистически значимо чаще встречались в группе 1Б ($p=0,013$ и $p=0,000$ соответственно), однако эрозии так же, как и в группе 1А, статистически значимо чаще встречались в группе 2 ($p=0,037$).

Таким образом, такие эндоскопические признаки воспаления как отек слизистой оболочки пищевода, белесый экссудат, продольные борозды в просвете пищевода были наиболее характерны для пациентов с эозинофилией пищевода, а сужение пищевода и концентрические кольца встречались исключительно у пациентов с ЭоЭ. Для пациентов группы 2 наиболее специфичным признаком были эрозии пищевода.

ГЛАВА 4. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

4.1. Общая клиническая характеристика пациентов с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп

Учитывая отсутствие статистически значимых различий при делении пациентов с ЭоЭ на большее количество возрастных групп, для анализа возрастных особенностей ЭоЭ пациенты были разделены на две возрастные группы: пациенты от 1 до 11 лет включительно – 38 (48,7%) детей и пациенты от 12 до 17 лет включительно – 40 (51,3%) детей. Данное распределение подтверждает классический эпидемиологический профиль заболевания с преобладанием лиц мужского пола подросткового возраста (табл. 4).

Таблица 4. Распределение детей с ЭоЭ по полу (n, %), n=78.

Возрастная группа	1-11 лет	12-17 лет	Всего
Мальчики (n, %)	29 (76,3%)	31 (77,5%)	60 (76,9%)
Девочки (n, %)	9 (23,7%)	9 (22,5%)	18 (23,1%)
Всего (n, %)	38 (48,7%)	40 (51,3%)	78 (100%)

Медиана возраста возникновения первых симптомов у пациентов с ЭоЭ составила 10,7 [5,3;14,8] лет. Медиана возникновения первых симптомов ЭоЭ у детей группы 1-11 лет составила 4,5 [1,8;8,4] года, у подростков - 13,6 [12,2;15,5] лет. В младшей возрастной группе (1-11 лет) медиана установления диагноза ЭоЭ составляла 6,2 [2,4;9,6] лет, у детей 12-17 лет медианные значения возраста установления диагноза составили 15,6 [13,2;16,8] лет. Выявлена статистически значимая разница задержки установления диагноза ЭоЭ между пациентами в группе 1-11 лет и группе 12-17 лет, составившая 9 [4,0; 14,0] мес. и 19 [6,0; 22,0] мес. соответственно (p=0,045). Медиана длительности заболевания от момента возникновения первых симптомов до

установления диагноза во всей группе пациентов с ЭоЭ составила 27,5 [14,25;44,75] мес.

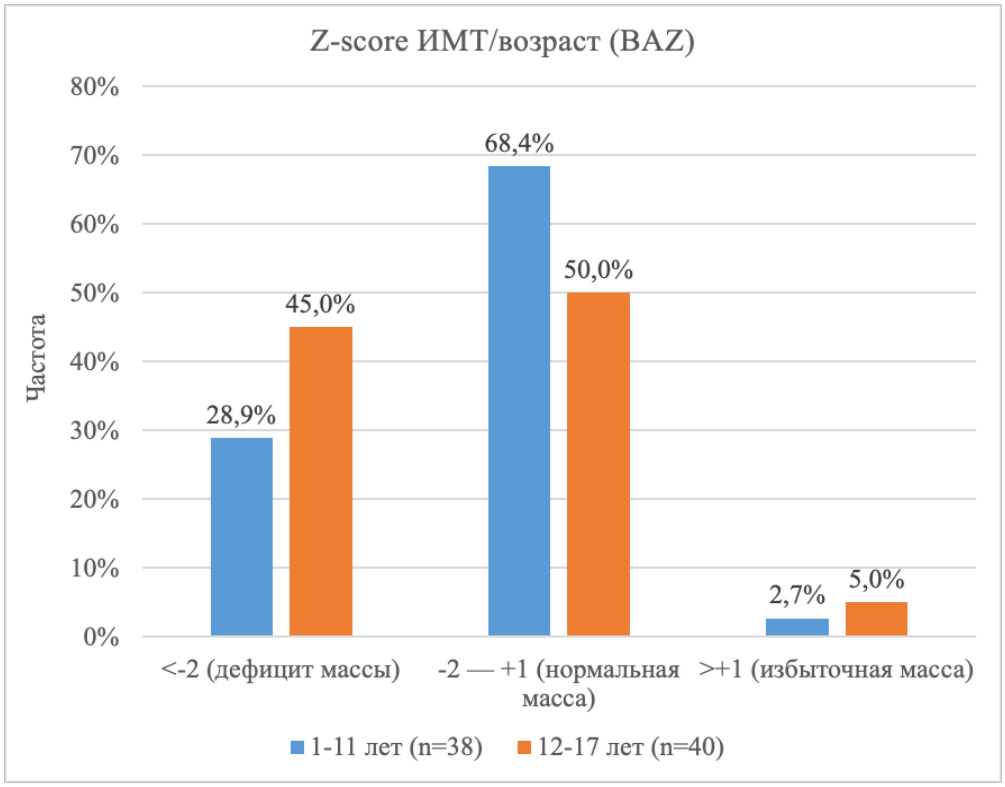
Среди пациентов с ЭоЭ также была проведена оценка взаимосвязи антропометрических показателей с возрастом пациентов (рис. 6).

В группе пациентов 1-11 лет (n=38) преобладали пациенты с нормальными показателями массы тела – у 26 (68,4%) пациентов, при этом дефицит массы тела отмечался у 11 (28,9%) пациентов, а избыточная масса тела – лишь у 1 (2,7%) пациента. В группе пациентов 12-17 лет (n=40) дефицит массы тела встречался значительно чаще – у 18 (45,0%) пациентов, нормальные показатели массы тела – у 20 (50,0%) пациентов, избыточная масса тела – у 2 (5,0%) пациентов.

По показателям роста к возрасту нормальный рост и высокорослость чаще встречались в группе пациентов 12-17 лет - соответственно у 29 (72,5%) и 7 (17,5%) пациентов против 26 (68,4%) и 4 (10,5%) пациентов в группе пациентов 1-11 лет (p=0,756 и p=0,018). В то же время низкорослость статистически значимо чаще встречалась у пациентов в группе 1-11 лет - у 8 (21,1%) против 4 (10,0%) пациентов в группе 12-17 лет (p=0,005).

Проведен анализ взаимосвязи задержки установления диагноза ЭоЭ и нутритивного статуса детей с ЭоЭ. Корреляционный анализ показал сильную отрицательную связь между длительностью задержки установления диагноза и показателем ИМТ к возрасту (BAZ) пациентов: $r = -0,824$, $R^2 = 0,68$, $p < 0,0001$. То есть, задержка диагноза ЭоЭ была ассоциирована с более выраженным снижением ИМТ/возраст по z-score, что свидетельствует о негативном влиянии длительного течения заболевания без лечения на физическое развитие детей с ЭоЭ (рис. 7). Также корреляционный анализ выявил среднюю отрицательную связь между задержкой установления диагноза и показателем рост/возраст (HAZ) пациентов: $r = -0,64$, $R^2 = 0,41$, $p < 0,0001$, что указывает на то, что увеличение задержки диагностики ЭоЭ сопровождается статистически значимым, но не абсолютным снижением показателя физического развития по росту у детей с ЭоЭ (рис. 8).

А)



Б)

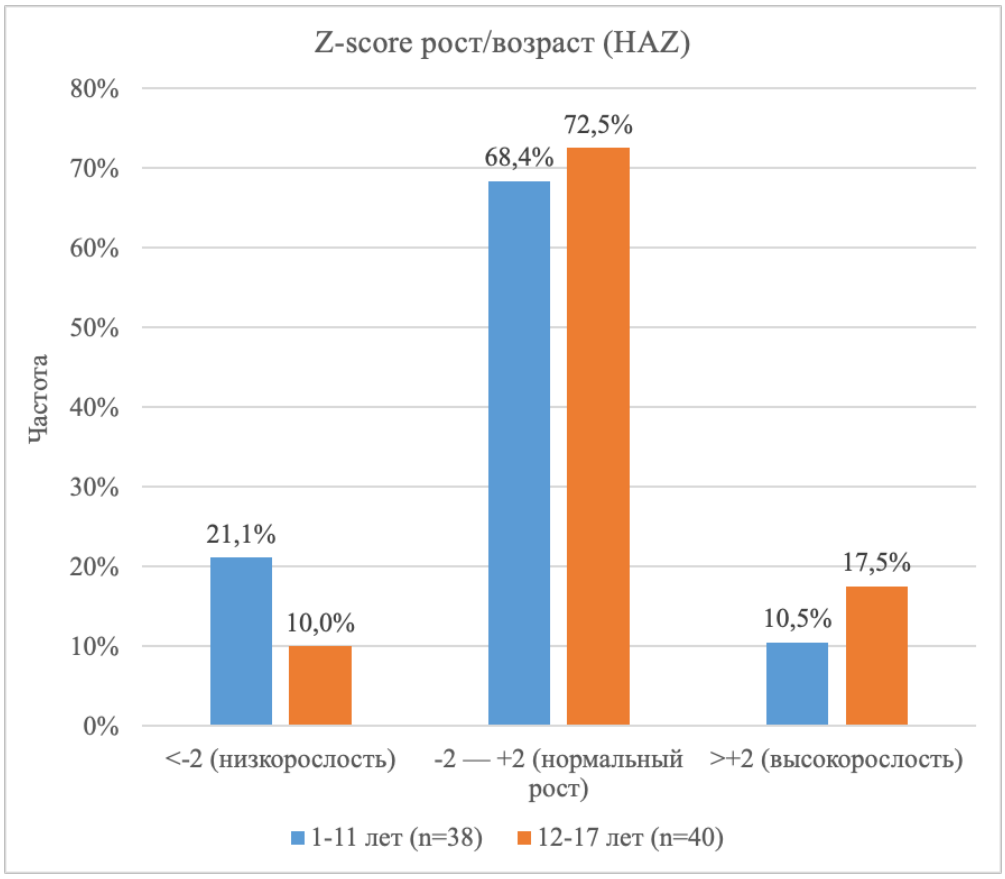


Рис.6. Показатели физического развития у детей с ЭоЭ разных возрастных групп: А - индекса массы тела к возрасту (BAZ) к возрасту; Б – роста к возрасту (HAZ).

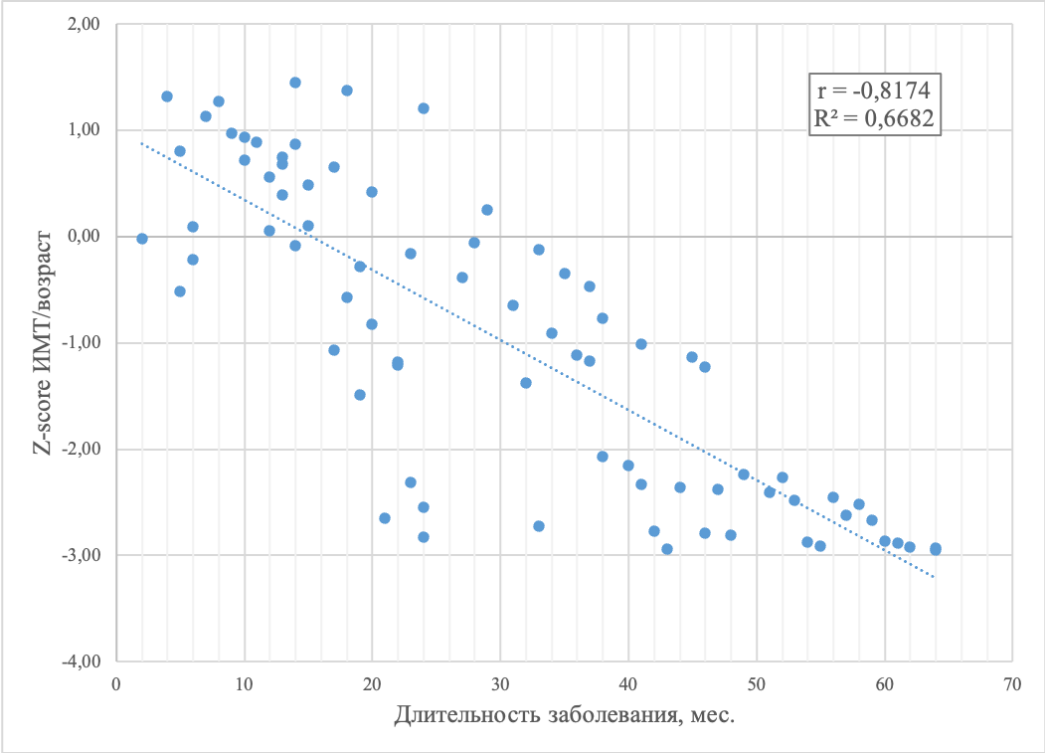


Рис. 7. График регрессионной функции, отражающий зависимость показателя ИМТ к возрасту (BAZ) с задержкой установления диагноза у детей с эозинофильным эзофагитом, n=78.

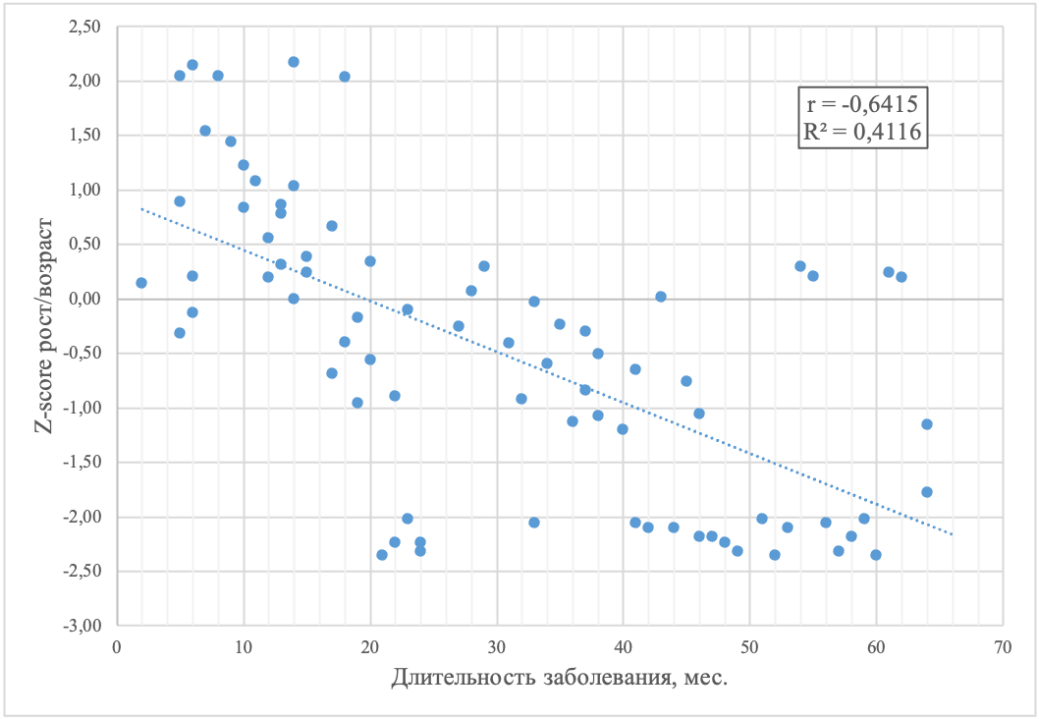


Рис. 8. График регрессионной функции, отражающий зависимость показателя роста к возрасту (HAZ) с задержкой установления диагноза у детей с эозинофильным эзофагитом, n=78.

Таким образом, задержка установления диагноза ЭоЭ оказывает значительное негативное влияние на физическое развитие детей, особенно в отношении показателей массы тела. Выявленная сильная отрицательная корреляция между длительностью заболевания и индексом массы тела к возрасту подчеркивает критическую важность ранней диагностики и инициации лечения для предотвращения развития белково-энергетической недостаточности у детей с ЭоЭ. Своевременная диагностика ЭоЭ у детей является необходимым условием для обеспечения нормального физического развития пациентов.

4.2. Сопутствующие аллергические заболевания у пациентов с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп

Структура аллергической патологии у детей с ЭоЭ продемонстрировала определенные возрастные особенности (табл. 5). У пациентов группы 1-11 лет статистически значимо чаще, чем у пациентов 12-17 лет встречалась пищевая аллергия (у 30 (78,9%) против 18 (45,0%) пациентов) и атопический дерматит (у 29 (76,3%) против 19 (47,5%) детей), p = 0,004 и p = 0,014 соответственно. В то же время у детей 12-17 лет преобладали респираторные формы аллергопатологии: аллергический ринит выявлен у 28 (70,0%) против 20 (52,6%) детей, p = 0,282. Бронхиальная астма выявлена примерно у трети пациентов в обеих возрастных группах – у 12 (31,6%) пациентов младшего возраста и у 15 (37,5%) пациентов старшей возрастной группы, p = 0,165. У пациентов с аллергическим ринитом наиболее доминирующим ингаляционным аллергеном являлась пыльца растений – у 17 (44,7%) детей и 23 (57,5%) подростков, p = 0,882.

Аллергия к белкам коровьего молока (АБКМ) статистически значимо чаще встречалась у пациентов группы 1-11 лет – у 23 (60,5%) против 8 (20,0%) пациентов группы 12-17 лет (p=0,001). Не-IgE-опосредованная форма ПА также преобладала среди детей младшего возраста – у 9 (23,7%) против 2 (5,0%) детей (p=0,023). В то же время, множественная ПА статистически

значимо чаще выявлялась в группе 12-17 лет – у 21 (52,5%) против 10 (26,3%) пациентов младшей возрастной группы (p=0,033). IgE-опосредованная форма пищевой аллергии встречалась примерно с одинаковой частотой в обеих группах – у 18 (47,4%) детей в группе 1-11 лет и 19 (47,5%) детей в группе 12-17 лет (p=1,000).

Таблица 5. Сопутствующие аллергические заболевания у детей с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп.

Сопутствующие заболевания	1-11 лет (n=38)	12-17 лет (n=40)	p
Аллергические заболевания, в том числе:	35 (92,1%)	32 (80,0%)	0,278
Пищевая аллергия	30 (78,9%)	18 (45,0%)	0,004
Аллергический ринит	20 (52,6%)	28 (70,0%)	0,282
Поллиноз	17 (44,7%)	23 (57,5%)	0,882
Атопический дерматит	29 (76,3%)	19 (47,5%)	0,014
Бронхиальная астма	12 (31,6%)	15 (37,5%)	0,165

Таким образом, структура сопутствующих аллергических заболеваний у детей с ЭоЭ демонстрирует влияние возраста на клинические проявления атопии. У пациентов младшей возрастной группы преобладала ПА и АтД, тогда как у детей старшей возрастной группы превалировали респираторные формы аллергопатологии, включая АР и поллиноз. При этом БА выявлялась в обеих возрастных группах примерно с одинаковой частотой.

4.3. Клинические проявления эозинофильного эзофагита у пациентов разных возрастных групп

Среди пациентов с ЭоЭ также были проанализированы основные клинические проявления заболевания и их распределение в разных возрастных группах. Результаты сравнения клинических проявлений ЭоЭ детей разных возрастных групп представлены на рис. 9.

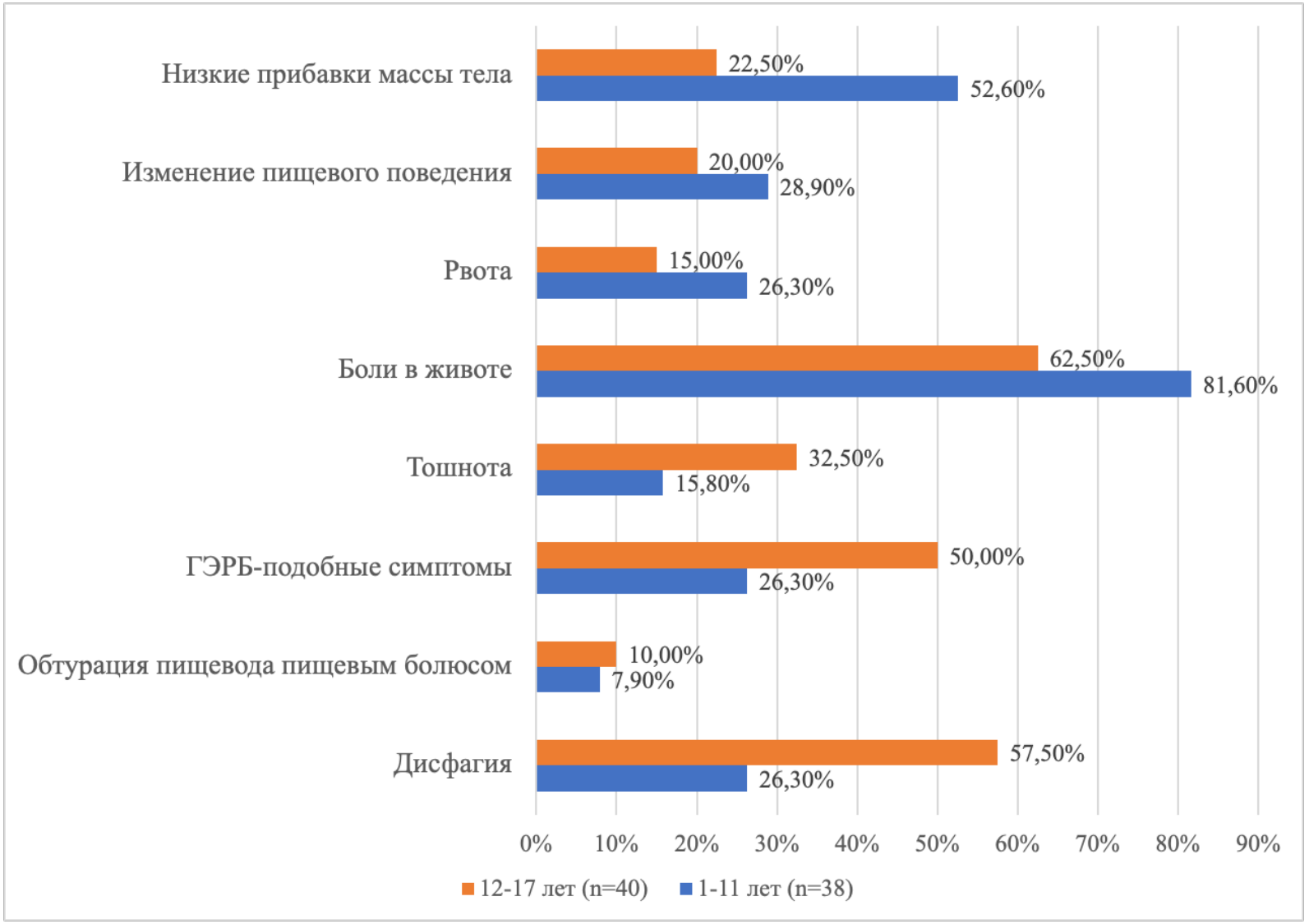


Рис. 9. Клинические проявления у детей с эозинофильным эзофагитом разных возрастных групп.

Клиническая картина ЭоЭ продемонстрировала выраженные возрастные различия между пациентами группы 1-11 лет и группы 12-17 лет. У детей 1-11 лет статистически значимо чаще встречались неспецифические симптомы: низкие прибавки массы тела – у 20 (52,6%) против 9 (22,5%) пациентов (p=0,012), боли в животе – у 31 (81,6%) против 25 (62,5%) пациентов (p=0,105), рецидивирующая рвота – у 10 (26,3%) против 6 (15,0%) (p=0,339) и изменение пищевого поведения – у 11 (28,9%) против 8 (20,0%) пациентов (p=0,512).

У детей 12-17 лет чаще встречались более специфические симптомы дисфункции пищевода. Дисфагия статистически значимо чаще встречалась у 23 (57,5%) пациентов старшей возрастной группы в сравнении с 10 (26,3%) пациентами младшей группы (p=0,011), при ГЭРБ-подобных симптомах отмечалось стремление к статистической значимой разнице – у 20 (50,0%) против 10 (26,3%) детей соответственно (p=0,055). Тошнота также чаще встречалась среди пациентов данной возрастной группы – у 13 (32,5%) против 6 (15,8%) детей 1-11 лет (p=0,146), однако без статистически значимой разницы.

Среди пациентов с ЭоЭ острая обтурация пищевода пищевым болюсом или эпизоды, когда ребенок вызывал рвоту самостоятельно для устранения дисфагии, были зарегистрированы без статистически значимой разницы между группами – 3 (7,9%) случая в группе 1-11 лет и 4 (10,0%) случая в группе 12-17 лет (p=1,000).

Таким образом, клиническая симптоматика у вошедших в исследование пациентов с ЭоЭ продемонстрировала те же закономерности, которые ранее были описаны в литературе: у детей более младшего возраста преобладали неспецифические симптомы и нарушения питания, тогда как у детей старшего возраста чаще встречалась дисфагия, что указывает на необходимость возраст-специфической диагностики заболевания при сборе жалоб пациентов с подозрением на ЭоЭ [42]. Частота обтурации пищевода пищевым болюсом

статистически значимо не отличалась в обеих группах и встречалась только у пациентов с сужением пищевода.

4.4. Применение опросников и диагностических шкал у детей с эозинофильным эзофагитом

4.4.1. Опросник Dysphagia Symptom Questionnaire

Проведен сравнительный анализ выраженности дисфагии на основании опросника дисфагии Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) среди пациентов младшей возрастной группы (1-11 лет, n=38) и старшей возрастной группы (12-17 лет, n=40). Медиана суммарного балла по опроснику DSQ у детей с ЭоЭ составила 26 [14; 38] баллов. В группе детей от 1 до 11 лет медианный балл по опроснику DSQ был статистически значимо ниже, чем в группе детей от 12 до 17 лет, и составил 18 [12; 26] баллов против 32 [22; 45] баллов (p=0,001).

Данные опросника DSQ были сопоставлены с активными жалобами на дисфагию в обеих возрастных группах (рис.10). По данным опросника DSQ признаки дисфагии были выявлены у 17 (44,7%) пациентов группы 1-11 лет и у 23 (72,5%) пациентов группы 12-17 лет, в то время как активные жалобы на дисфагию при клиническом осмотре были зарегистрированы всего у 10 (26,4%) детей группы 1-11 лет (p=0,005) и у 29 (57,5%) детей группы 12-17 лет (p=0,078), что демонстрирует различную интерпретацию симптомов дисфагии пациентами с ЭоЭ в разных возрастных группах.

Таким образом, применение валидированного опросника выраженности дисфагии является наиболее чувствительным инструментом для диагностики клинических симптомов ЭоЭ у пациентов детского возраста, чем стандартный опрос о наличии жалоб у пациентов и их родителей, при этом он оказался наиболее эффективен в младшей возрастной группе, где жалобы и клинические проявления заболевания были менее специфичны. Сравнение активных жалоб и результатов валидированного опросника дисфагии продемонстрировало, что дети более младшего возраста могут чаще

недооценивать или не распознавать признаки дисфагии ввиду их особенностей адаптации и интерпретации симптомов.

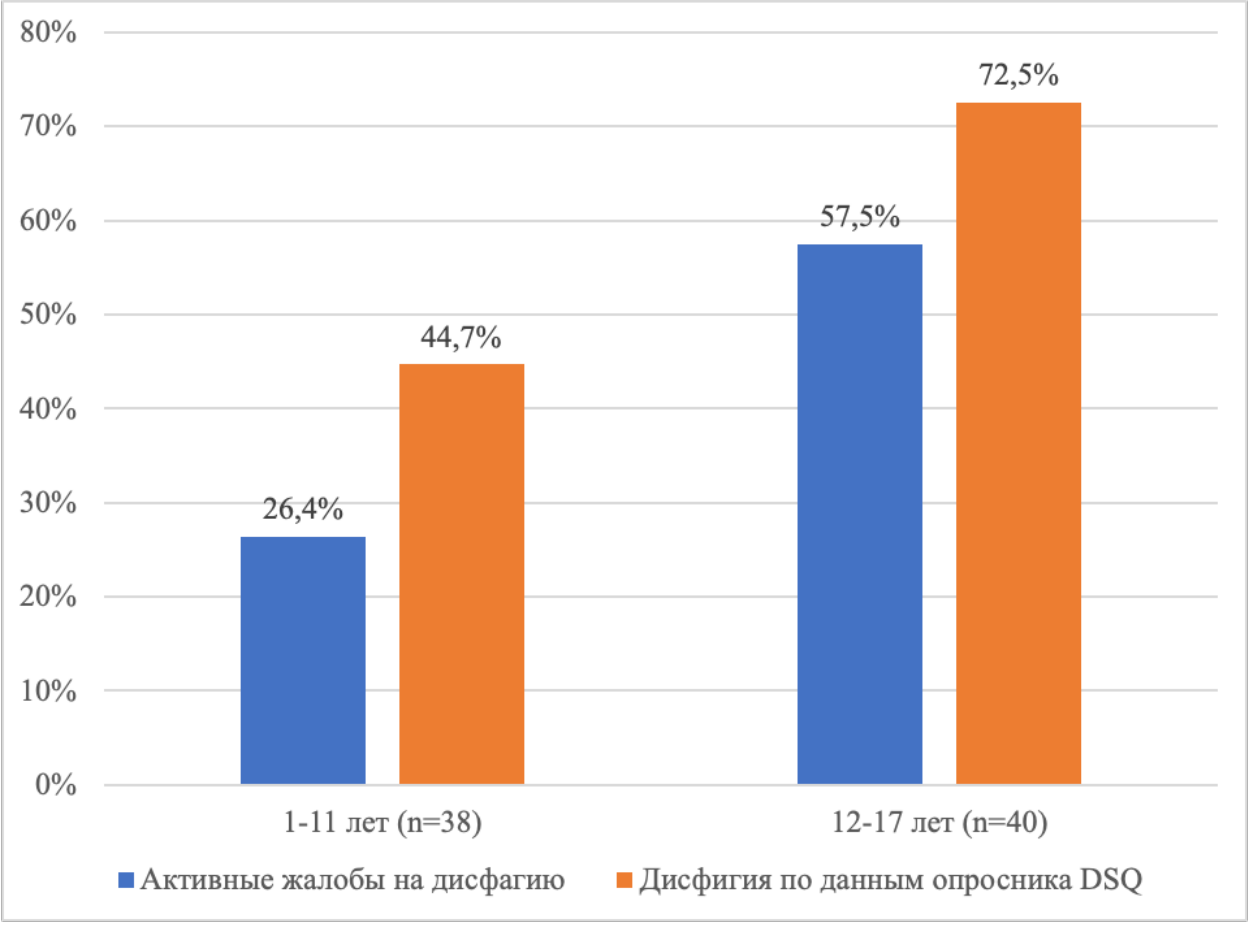


Рис. 10. Наличие дисфагии у детей с эозинофильным эзофагитом по данным клинического осмотра и по данным опросника DSQ.

4.4.2. Валидированная шкала EREFS у детей с эозинофильным эзофагитом

Проведен сравнительный анализ суммарного балла по валидированной шкале эндоскопических признаков EREFS между пациентами младшей и старшей возрастной группы (табл. 6).

Значения шкалы EREFS в обеих группах варьировали от 1 до 9 баллов. Медианные показатели суммарного балла по шкале EREFS статистически значимо не различались: 4 [3; 5] балла у детей 1-11 лет и 4 [3; 5] балла у пациентов 12-17 лет (p=1,000).

Таблица 6. Эндоскопическая оценка тяжести поражения слизистой оболочки пищевода у детей разного возраста с ЭоЭ по валидированной шкале EREFS.

Показатель	Всего (n=78)			1-11 лет (n=38)			12-17 лет (n=40)			p
	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	
Средний общий балл по шкале EREFS	1-9	4,3±1,6	4 [3;5]	2-7	4,2±1,4	4[3; 5]	1-9	4,3±1,7	4[3; 5]	1,000

Высокий суммарный балл по шкале EREFS выявлялся преимущественно у пациентов с более высоким суммарным баллом по опроснику DSQ (p = 0,001). Установлена сильная прямая корреляционная связь между выраженностью эндоскопической картины по шкале EREFS и суммарным баллом по опроснику дисфагии DSQ (r = 0,8246; p = 0,001) (рис. 11).

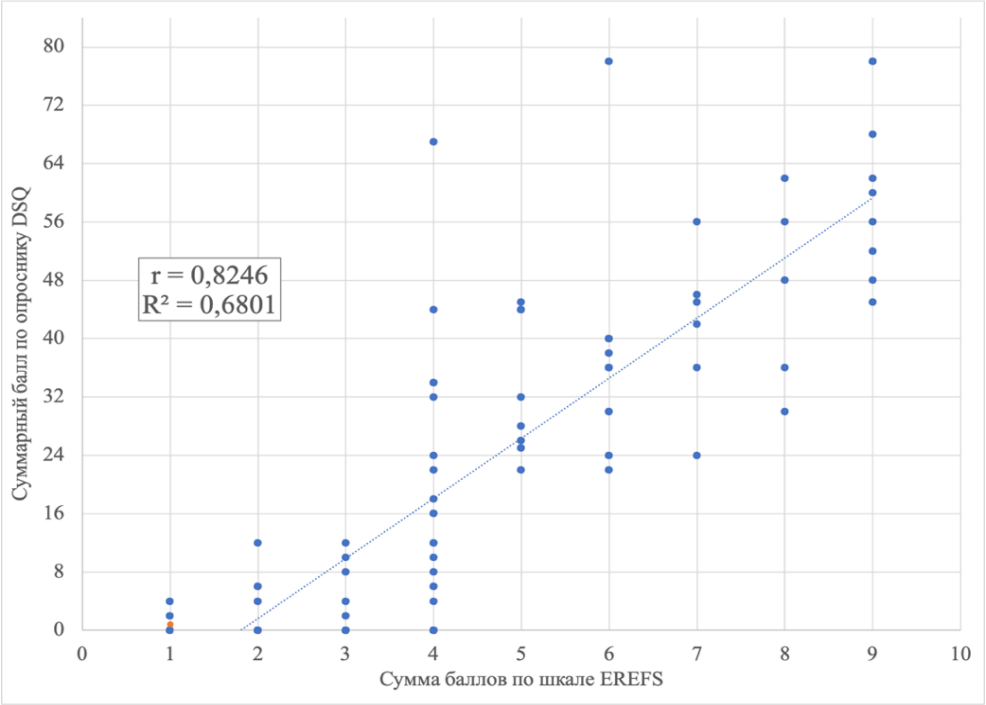


Рис.11. График регрессионной функции, отражающий зависимость баллов по опроснику DSQ с суммарным баллом по шкале EREFS у пациентов с эозинофильным эзофагитом, n=78.

Таким образом, показатели тяжести поражения СО пищевода по шкале EREFS в обеих возрастных группах не различались, однако продемонстрировали высокую степень корреляции с выраженностью симптомов дисфагии по валидированному опроснику DSQ.

4.4.3. Морфологические изменения в слизистой оболочке пищевода у пациентов с эозинофильным эзофагитом

Для объективной оценки выраженности эозинофильного воспаления и активности заболевания проводилась количественная оценка эозинофильной инфильтрации СО пищевода. В соответствии с международными рекомендациями, диагностическим критерием ЭоЭ является наличие ≥15 эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 (рис. 12).

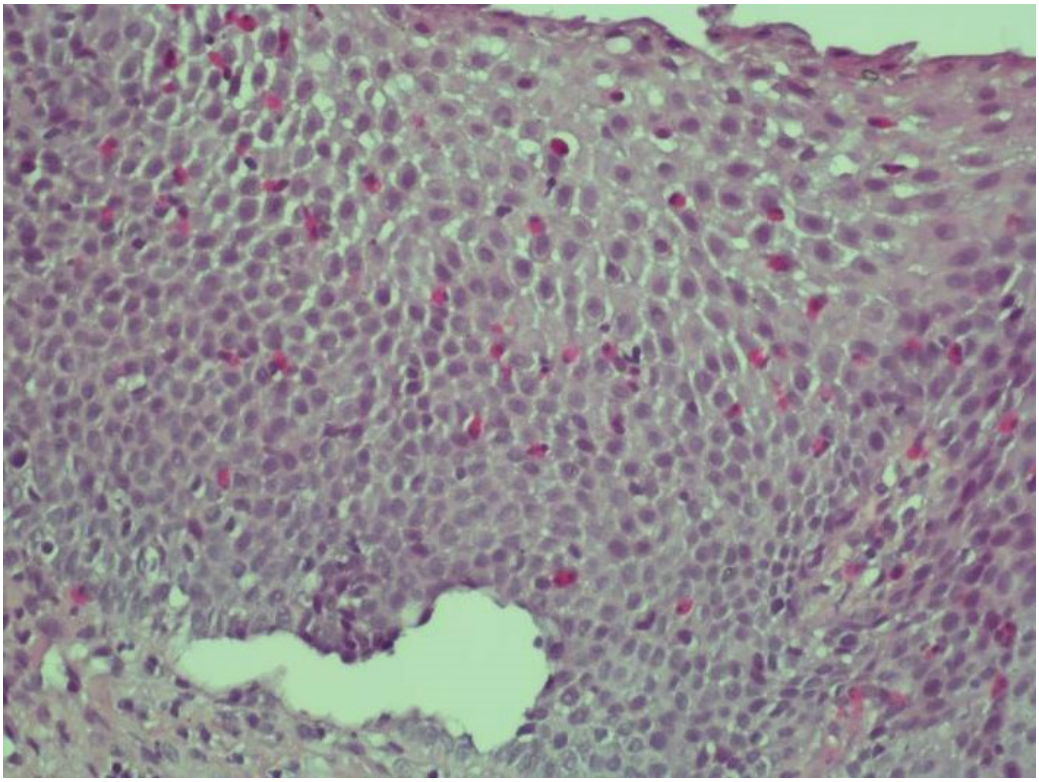


Рис. 12. Мальчик А., 6 лет. DSQ – 30 баллов, EREFS – 6 баллов. Морфологическая картина слизистой оболочки пищевода у ребёнка с эозинофильным эзофагитом. Окраска гематоксилин-эозин.

В табл. 7 представлен результат сравнительного анализа пикового количества эозинофилов в разных возрастных группах: 1-11 лет и 12-17 лет.

Количество эозинофилов в поле зрения статистически значимо не различалось у пациентов с ЭоЭ младшей и старшей возрастной группы: у пациентов от 1 до 11 лет медиана количества эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 составила 36 [28,8; 50,3], у пациентов 12-17 лет 35 [30; 40] эозинофилов (p = 0,604).

Таблица 7. Уровень эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода у детей разного возраста с ЭоЭ.

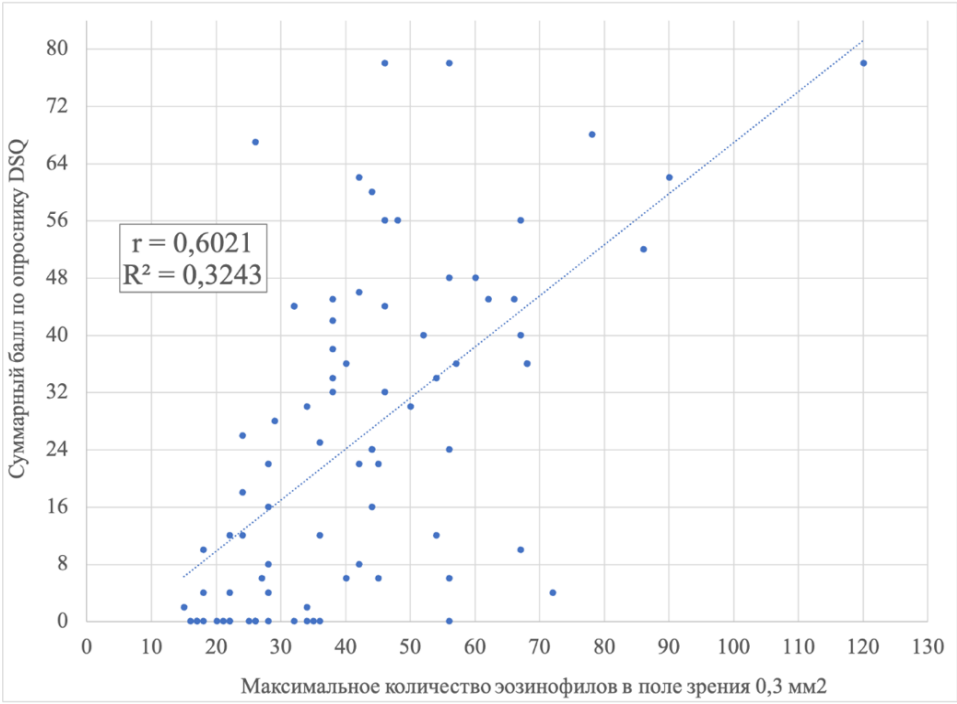
Показатель	Всего (n=78)			1-11 лет (n=38)			12-17 лет (n=40)			p
	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	Min-max	M±SD	Me (25; 75)	
Максимальное количество эозинофилов СО пищевода	15-120	39,6±19,2	38 [30; 45]	15-90	40,0±17,6	36 [28,8; 50,3]	17-120	39,4±20,5	35 [30; 40]	0,604

Установлена умеренная прямая корреляционная связь между максимальным количеством эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 и суммарным баллом по опроснику дисфагии DSQ (r = 0,6021; p = 0,001) (рис. 13А). Также установлена умеренная прямая корреляционная связь между максимальным количеством эозинофилов в поле зрения 0,3 мм² и суммарным баллом тяжести эндоскопической картины по шкале EREFS (r = 0,5706, R^2 = 0,3256, p = 0,005) (рис. 13Б).

Таким образом, максимальное количество эозинофилов в СО пищевода у пациентов с ЭоЭ не продемонстрировало зависимости от возраста и было сходным в обеих возрастных подгруппах. При этом выявлена умеренная корреляция между максимальным количеством эозинофилов и выраженностью как клинических проявлений по опроснику дисфагии DSQ, так и эндоскопических изменений в СО пищевода по шкале EREFS, что указывает на слабую ассоциацию между выраженностью эозинофильной

инфильтрацией СО пищевода, тяжестью клинических проявлений и эндоскопических признаков ЭоЭ у пациентов, вошедших в наше исследование.

А)



Б)

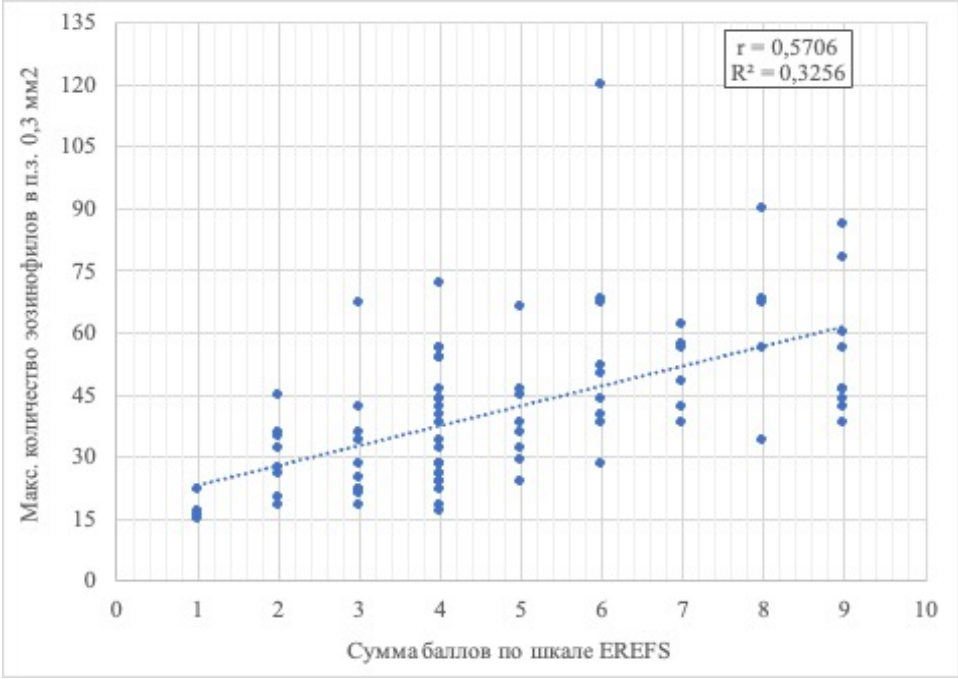


Рис. 13. График регрессионной функции, отражающий зависимость: А - суммарного балла по опроснику DSQ с максимальным количеством эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 у пациентов с эозинофильным эзофагитом; Б - суммарного балла по шкале EREFS с максимальным количеством эозинофилов в поле зрения 0,3 мм^2 у пациентов с эозинофильным эзофагитом. N=78.

4.4.4. Определение индекса тяжести I-SEE у пациентов с эозинофильным эзофагитом

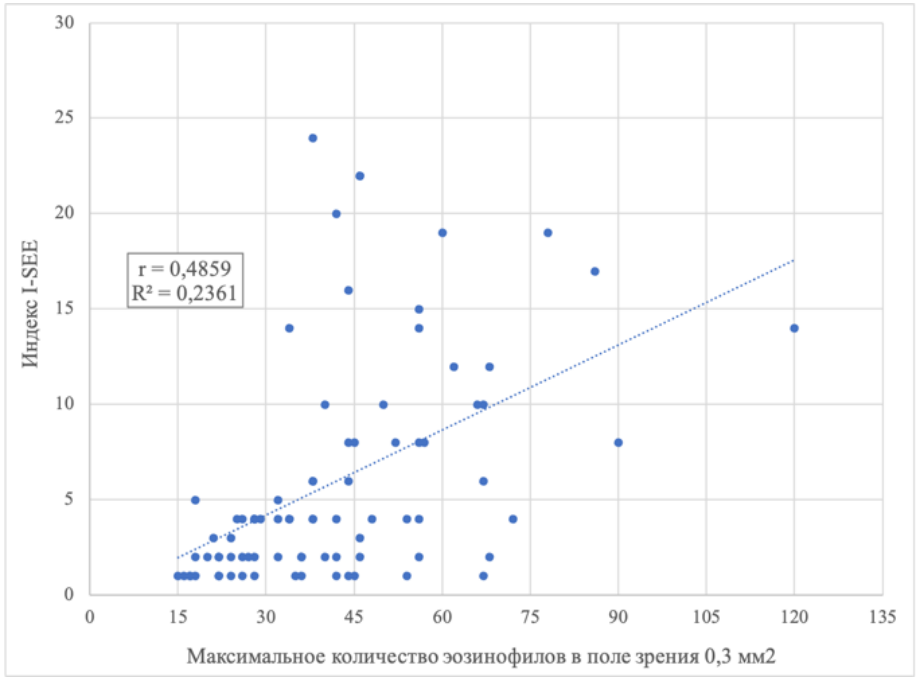
Индекс тяжести заболевания I-SEE интегрирует клинические, эндоскопические и морфологические параметры заболевания. При исследовании индекса тяжести I-SEE у пациентов с ЭоЭ детского возраста выявлена вариабельность тяжести заболевания: диапазон суммарного балла составил от 1 до 24 баллов, медиана составила 5 [2;8] баллов. При распределении пациентов на две возрастные группы (1-11 лет и 12-17 лет) выявлены статистически значимые различия в медианных значениях индекса I-SEE. В младшей возрастной группе медиана составила 3 балла [1;5], тогда как в старшей — 7 баллов [4;10] ($p < 0,001$).

При оценке связи суммарного балла по индексу I-SEE с гистологическими показателями активности эозинофильного воспаления в СО пищевода обнаружена умеренная положительная корреляция между баллами по индексу I-SEE и максимальным количеством эозинофилов в биоптатах СО в поле зрения 0,3 мм^2 ($r = 0,4859$, $p = 0,001$) (рис. 14А). Также выявлена сильная корреляционная зависимость суммарного балла I-SEE с суммарным баллом по шкале EREFS ($r = 0,8446$, $p = 0,001$) (рис. 14Б) и суммарным баллом по опроснику дисфагии DSQ ($r = 0,7214$, $p = 0,001$) (рис. 15).

Суммарный балл по индексу I-SEE статистически значимо был выше у пациентов с ЭоЭ старшей возрастной группы по сравнению с детьми более младшего возраста, что отражает более тяжелое течение заболевания во второй возрастной группе. Индекс I-SEE продемонстрировал умеренную положительную корреляцию с максимальным количеством эозинофилов в биоптате СО пищевода, а также высокую ассоциацию с тяжестью эндоскопических изменений СО пищевода (по шкале EREFS) и тяжестью клинических проявлений (опросник DSQ) заболевания, подтверждая мультипараметрический характер оценки активности и тяжести ЭоЭ у детей с

помощью данного индекса. Таким образом, I-SEE является наиболее точным инструментом для оценки тяжести и мониторинга ЭоЭ у детей.

А)



Б)

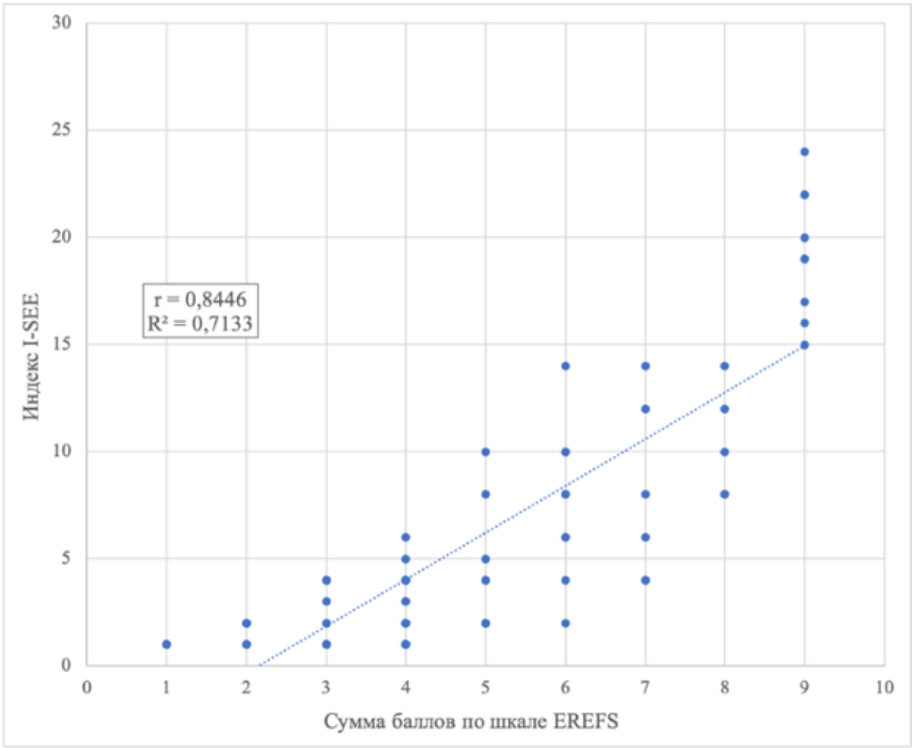


Рис. 14. График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса тяжести эозинофильного эзофагита I-SEE с А) максимальным количеством эозинофилов в биоптатах в поле зрения 0,3 мм^2, Б) суммарным баллом по опроснику DSQ. N=78.

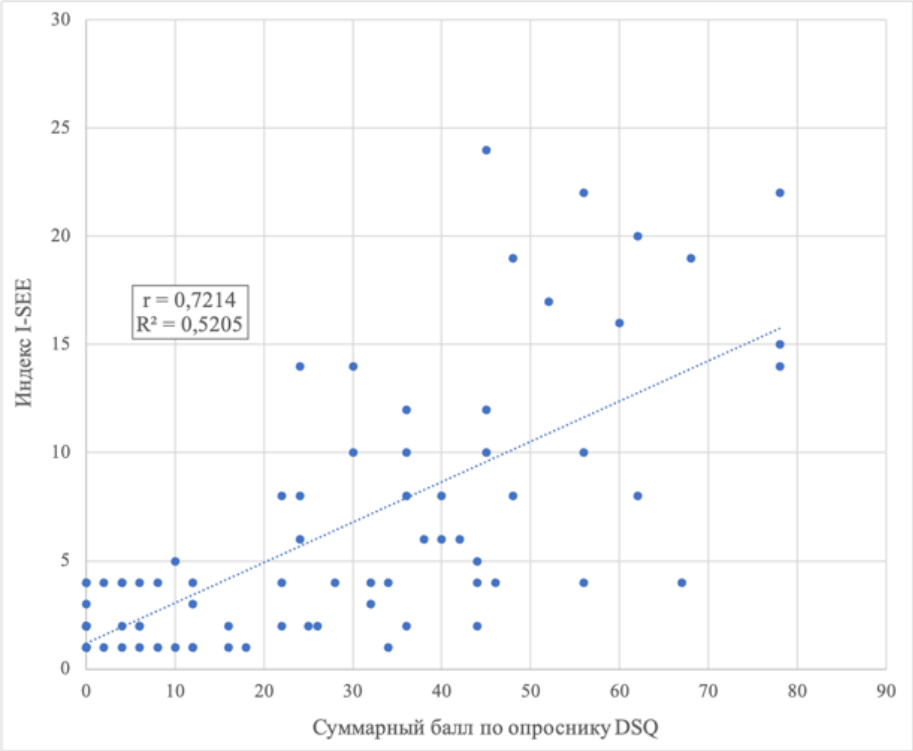


Рис. 15. График регрессионной функции, отражающий зависимость индекса тяжести эозинофильного эзофагита I-SEE с суммарным баллом по шкале EREFS. N=78.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ Т2-ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

Данная глава написана в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: Вязанкина С.С., Макарова С.Г., Лохматов М.М. и соавт. [6].

Для проведения сравнительного анализа в исследовании методом парных точек была выделена контрольная группа пациентов с аллергическими заболеваниями, которым после проведенной ЭГДС со взятием биопсии из СО пищевода диагноз ЭоЭ был исключен (группа 3, n=40). В исследование также вошло 40 пациентов с установленным диагнозом ЭоЭ (группа 1А*). В данный анализ не включались пациенты, получавшие таргетную биологическую или иммуносупрессивную терапию. В табл. 8 представлены основные характеристики пациентов в обеих группах.

5.1. Общая клиническая характеристика пациентов, включенных в анализ сывороточных маркеров Т2-воспаления

Средний возраст в группе пациентов с ЭоЭ (группа 1А*) составлял 12,47 лет (7,41; 14,6), диапазон от 1,83 до 17,95 лет. Средний возраст в контрольной группе (группа 3) составил 10,68 лет (6,54;13,55), диапазон от 4,37 до 17,88 лет. Отмечались статистически значимые различия в отношении пациентов мужского пола в группе 1А*, которые составляли 77,5% от общего числа пациентов группы, в группе 3 распределение полов было примерно одинаковым - число пациентов мужского пола составило 57,5% (p=0,004).

Сопутствующие аллергические заболевания в группе 1А* зарегистрированы у 36 пациентов (90%), в том числе 27 (67,5%) пациентов с АтД, 33 (82,5%) пациента - с АР и 12 (30%) пациентов с БА. Во 2-ой группе у 36 (90%) пациентов выявлен АтД, у 29 (72,5%) - АР, у 17 (42,5%) - БА.

В группе 1А* отмечалось статистически значимое большинство пациентов с ПА: у 31 ребенка (77,5%) с ЭоЭ диагностирована IgE-

опосредованная пищевая аллергия (ПА), в то время как в группе 3 она была выявлена всего у 22 детей (55%) (p=0,003). Не-IgE-опосредованная ПА в группе с ЭоЭ установлена у 7 детей (17,5%), в то время как в контрольной группе не-IgE-опосредованная ПА установлена всего у 3 (7,5%) пациентов (p=0,002).

У пациентов с ЭоЭ суммарный балл по шкале EREFS и медиана пикового количества эозинофилов/0,3 мм^2 были ожидаемо статистически значимо выше, чем в контрольной группе (p=0,001).

Таблица 8. Характеристики пациентов с эозинофильным эзофагитом (1А*) и с Т2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита (3).

Показатель	**Группа 1А* (n=40)**	**Группа 3 (n=40)**	***p***
Медиана возраста, лет (диапазон)	12,47 (1,83 -17,95)	10,68 (4,37 - 17,88)	0,480
Мальчики, n (%)	31 (77,5)	23 (57,5)	**0,004**
Аллергические заболевания, n (%)	36 (90)	40 (100)	0,212
АтД, n (%)	27 (67,5)	36 (90)	0,066
БА, n (%)	12 (30)	17 (42,5)	0,172
АР, n (%)	33 (82,5)	29 (72,5)	0,312
ПА, n (%):			
IgE-опосредованная	31 (77,5)	22 (55)	**0,003**
Не-IgE-опосредованная	7 (17,5)	3 (7,5)	**0,002**
Суммарный балл по шкале EREFS, Me (диапазон)	4 (0-9)	0 (0-2)	**0,001**
Пиковое кол-во эозинофилов /0,3мм^2, Me (диапазон)	36 (0-120)	0 (0-9)	**0,001**

5.2. Особенности цитокинового профиля пациентов с эозинофильным эзофагитом

Медианные концентрации, определенные при диагностике биомаркеров в группе пациентов с ЭоЭ, представлены в табл. 9.

Таблица 9. Медианные концентрации биомаркеров Т2-воспаления в группе пациентов с ЭоЭ (группа 1А*) и с Т2-ассоциированными заболеваниями без эозинофильного эзофагита (3).

Показатель	Группа 1А* (n=40)			Группа 3 (n=40)			*p*
	Me	95% ДИ/ Q_1–Q_3	Min-Max	Me	95% ДИ / Q_1–Q_3	Min-Max	
IL-4	3,9	1,7-6,8	0,0-11,7	10,5	9,04-11,8	5,7-14,6	**<0,001**
IL-5	16,1	13,4-18,7	0,0-939,7	18,7	13,4-21,2	3,2-34,5	0,096
IL-13	0,4	0,5-0,6	0,22-11,8	0,6	0,5-0,9	0,4-10,9	**0,001**
IL-33	384,6	49,4-1873,9	7,7-2500	220,4	42,7-629,5	7,2-2500	0,214
ECP	19189,6	13461-45157,6	6816,6-200000	28192,8	17052,8-41480	5323,7-200000	0,374
EPX	978,1	852,8-1164,2	608-2553,2	893,8	688,1-1161	277,9-1934,5	0,107
MBP	314,9	260,9-361,5	85,9-474,9	285,1	252,7-325,9	10-357,8	0,088
CLA	0,0	0,0-0,03	0,0-1,1	0,0	0,00-0,2	0,0-7,5	0,607
MIP4a	242,98	168,2-361,3	83,9-566,4	299,4	244,4-385,4	133,5-908,5	0,066

Концентрация исследуемых биомаркеров сравнивалась между группой пациентов с ЭоЭ и контрольной группой. Статистически значимые более высокие концентрации IL-4 и IL-13 были продемонстрированы у пациентов в группе 3, p <0,001 для обеих групп (рис. 16). Также более высокий уровень эотаксина-3 (MIP4a) наблюдался у пациентов из группы 3, где разница была близка к статистической значимости (p = 0,07).

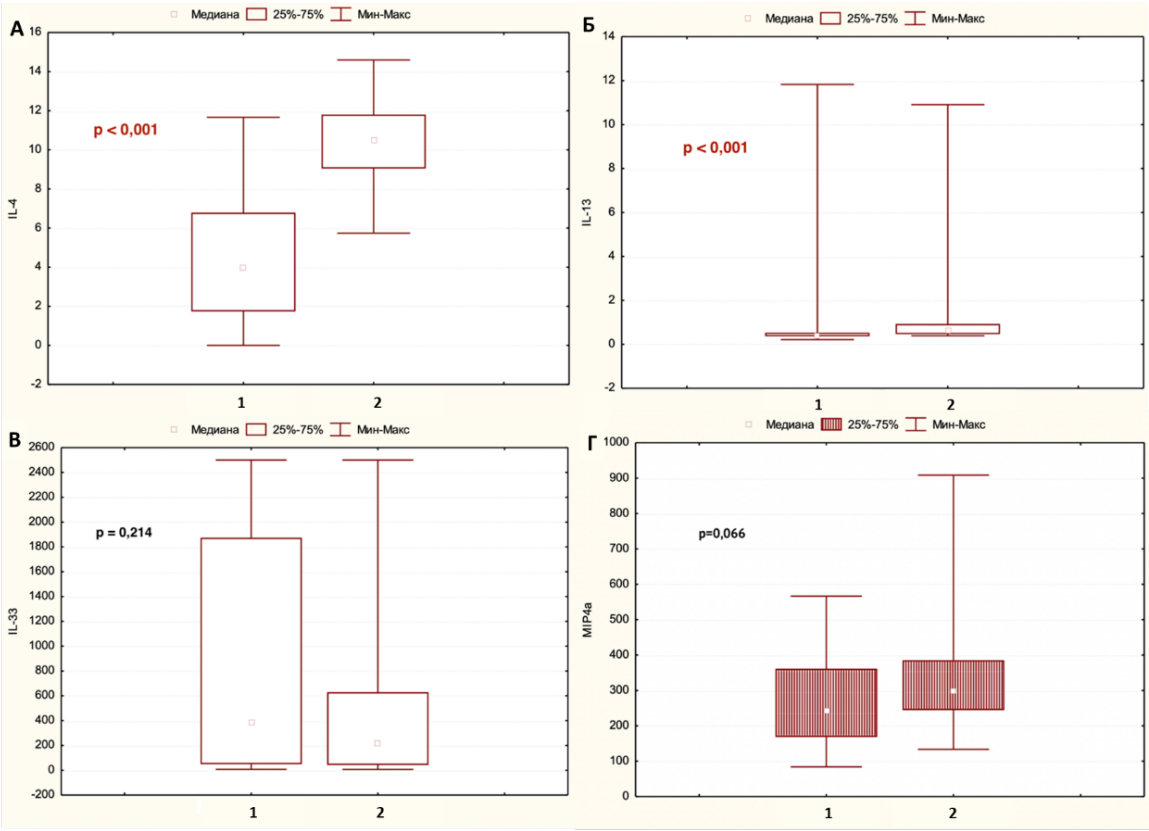


Рис.16. Сравнение концентраций сывороточных биомаркеров между группой пациентов с ЭоЭ (1 - группа 1А*) и контрольной группой (2 – группа 3): А – интерлейкин-4 (IL-4) Б - интерлейкин-13 (IL-13), В - интерлейкин-33 (IL-33), Г – эотаксин-3 (MIP4a).

5.2.1. Зависимость биомаркеров Т2-воспаления от тяжести течения эозинофильного эзофагита

Учитывая возможную гетерогенность показателей сывороточных биомаркеров у пациентов с ЭоЭ в зависимости от тяжести течения заболевания, пациенты в группе с ЭоЭ были разделены на две подгруппы в зависимости от суммарного балла по индексу I-SEE: в подгруппу с легким течением ЭоЭ вошли пациенты с суммарным баллом от 1 до 6 (n=20), в подгруппу со среднетяжелым и тяжелым течением ЭоЭ вошли пациенты с суммарным баллом ≥7 (n=20). В табл.10 проведено сравнение уровней сывороточных биомаркеров в обеих подгруппах с контрольной группой.

Таблица 10. Концентрации биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с разной степенью тяжести эозинофильного эзофагита и пациентов группы сравнения (3).

	I-SEE ≤ 6 (n=20)	**I-SEE ≥ 7 (n=20)**	**Группа 3 (n=40)**	***P****	***P*****	***P******
IL-4	1,8 (1,4;4,0) 0,0-5,9	6,8 (3,7;7,9) 0,1-11,7	10,5 (8,9;11,9) 5,7-14,6	<0,001	<0,001	<0,001
IL-5	16,1 (13,4-18,7) 0,0-23,6	16,1 (7,9;18,7) 0,0-939,7	18,7 (13,4;21,2) 3,2-34,5	0,631	0,103	0,260
IL-13	0,4 (0,4;0,5) 0,3-1,6	0,5 (0,3;0,5) 0,2-11,8	0,6 (0,5;0,9) 0,4-10,9	0,532	<0,001	0,002
IL-33	456,9 (36,6;1862,5) 8,2-2500,0	347,2 (51,4;1886,3) 7,7-2500,0	220,4 (36,1;681,1) 7,2-2500,0	0,892	0,406	0,233
ECP	16065,0 (10382,7;39240,0), 6816,7-200000,0	26137,6 (14633,8;24878,0) 7906,4-200000,0	28192,8 (16981,6;41814,0)	0,441	0,102	0,657
EPX	1081,7 (918,7;1207,9) 734,4-1988,5	910,6 (733,5;1102,2) 608,0-2553,2	893,8 (687,3;1169,3) 277,9-1934,5	0,045	0,030	0,649
MBP	316,8 (277,7;359,4) 153,4-453,7	299,7 (246,2;364,3) 85,9-474,9	285,1 (250,5;326,7) 10,0-357,7	0,075	0,319	0,715
CLA	0,0 (0,0-0,2) 0,0-1,1	0,0 (0,0;0,03) 0,0-1,14	0,0 (0,0;0,2) 0,0-7,5	0,606	0,433	0,805
MIP4a	192,9 (153,2;327,8) 84,7-153,2	282,4 (179,8;464,2) 83,9-566,4	299,4 (242,3;386,3) 133,5-908,5	0,185	0,022	0,885

Примечание. Сравнение между группами пациентов: p*- с пациентами с ЭоЭ с индексом I-SEE ≤ 6 баллов и I-SEE ≥ 7 баллов; p** - с пациентами с ЭоЭ с индексом I-SEE ≤ 6 баллов и группой 3; p*** - с пациентами с индексом I-SEE ≥ 7 баллов и группой 3. IL - интерлейкин, ECP - эозинофильный катионный белок, EPX - эозинофильная пероксидаза, MBP - основной белок эозинофилов, CLA - галектин-10, MIP4a - эотаксин-3.

Как продемонстрировано на рис. 17, уровень IL-4 и IL-13 в сыворотке крови был статистически значимо выше у пациентов из группы 3, чем у пациентов с ЭоЭ в подгруппах с индексом I-SEE ≤ 6 и I-SEE ≥ 7, наименьший уровень данных цитокинов отмечался в подгруппе пациентов с индексом I-SEE ≤ 6 (p <0,001). Уровень MIP4a в сыворотке крови был также статистически значимо ниже в подгруппе пациентов с индексом I-SEE ≤ 6 (p=0,022) по сравнению с контрольной группой, такая же тенденция, но без статистической значимости отмечалась и в отношении ECP (p=0,102). В то же время в подгруппе пациентов с индексом I-SEE ≤ 6 уровень EPX был статистически значимо выше, чем в подгруппе пациентов с индексом I-SEE ≥ 7 (p=0,045) и группе 3 (p=0,030). Уровень основного белка эозинофилов (MBP) также был выше в подгруппе с легким течением ЭоЭ по сравнению с подгруппой со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Различия в уровнях данного биомаркера были близки к статистической значимости (p=0,075).

Таким образом, сравнительный анализ иммунологических маркеров T2-воспаления выявил статистически значимые различия в цитокиновом профиле между пациентами с ЭоЭ и детьми с изолированными атопическими заболеваниями без ЭоЭ, характеризующиеся парадоксально более низкими уровнями IL-4 и IL-13 у пациентов с ЭоЭ, что указывает на различные патогенетические механизмы активации эозинофилов при данном заболевании по сравнению с другими T2-опосредованными заболеваниями. Установлено, что при легком течении ЭоЭ отмечаются наиболее низкие концентрации IL-4 и эотаксина-3, однако статистически значимо более высокие уровни эозинофильной пероксидазы по сравнению с тяжелым течением заболевания.

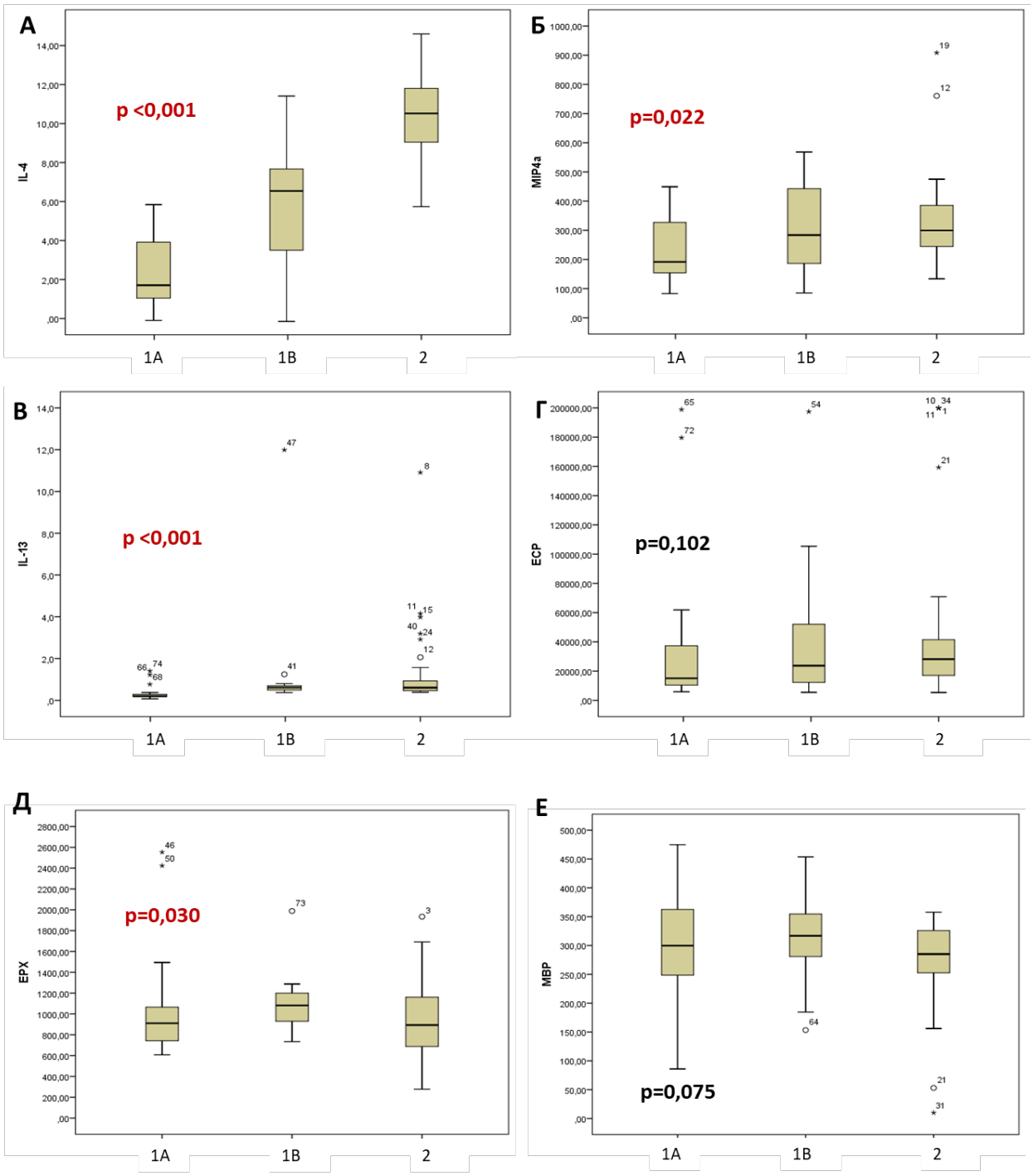


Рис.17. Сравнение концентрации биомаркеров Т2-воспаления у пациентов с легким (1А - I-SEE ≤ 6) и среднетяжелым и тяжелым течением ЭоЭ (1В - I-SEE ≥ 7) с пациентами контрольной группы (2-группа 3): А - интерлейкин-4 (IL-4); Б – эотаксин-3 (MIP4a); В - интерлейкин-13 (IL-13); Г – эозинофильный катионный белок (ECP); Д – эозинофильная пероксидаза (EPX); Е – основной белок эозинофилов (MBP).

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ДЕТЕЙ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ С ИСХОДОМ В СТЕНОЗ

Материалы данного раздела были опубликованы в статье Вязанкиной С.С., Будкиной Т.Н., Лохматова М.М. и соавт. [4].

В настоящее время предпринимаются попытки фенотипирования ЭоЭ. Согласно современным представлениям, для воспалительного фенотипа ЭоЭ характерно преобладание таких симптомов, как боли в животе, изжога, дисфагия, выраженные эозинофильные инфильтраты в биоптатах без грубых структурных изменений пищевода и хороший ответ на противовоспалительную терапию. Учитывая низкую специфичность клинических проявлений ЭоЭ у детей, длительное течение заболевания может приводить к трансформации воспалительного в фибростенотический фенотип, при котором развивается сужение просвета пищевода, сопровождающееся, как правило, стойким нарушением глотания и развитием белково-энергетической недостаточности за счет недостаточного поступления в организм питательных веществ. Опасным для жизни является перфорация вследствие разрыва тканей пищевода.

В ходе исследования проанализированы данные 78 пациентов с подтвержденным диагнозом ЭоЭ, среди которых у 10 детей (12,8%) был диагностирован стеноз пищевода.

6.1. Общая клиническая характеристика пациентов с воспалительным и фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита

В табл. 11 продемонстрированы различия между группами пациентов с воспалительным и фибростенотическим фенотипами заболевания по демографическим, клиническим и морфофункциональным характеристикам.

Таблица 11. Характеристика пациентов с разными фенотипами эозинофильного эзофагита.

Показатель	Фибростенотический фенотип (n=10)	Воспалительный фенотип (n=68)	*p*
Клинические симптомы			
Первые симптомы, лет, Me [Q_1;Q_3]	5,7 [4,2;11,5]	10,7 [5,3;14,8)	**0,012**
Установление диагноза, Me [Q_1;Q_3]	11,8[8,2;15,7]	12,7 [7,8;15,3]	0,163
Задержка диагноза, мес., Me [Q_1;Q_3]	38 [2,0;64,0]	9 [6,0;22,0]	**0,004**
Дисфагия, n (%)	10 (100,0%)	27 (39,7%)	**0,015**
ГЭРБ-подобные симптомы, n (%)	6 (60,0%)	25 (36,7%)	0,302
Обтурация пищевода пищевым болюсом, n (%)	10 (100,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**
Рецидивирующая рвота, n (%)	3 (30,0%)	13 (19,1%)	0,723
Необходимость в измельчении пищи	7 (70,0%)	4 (5,8%)	**<0,001**
Суммарный балл по шкале DSQ, Me [Q_1;Q_3]	46,5 [35;56]	10 [3,5;16]	**0,007**
Коморбидная патология			
ГЭРБ, n (%)	4 (40,0%)	12 (17,6%)	0,218
ГПОД, n (%)	3 (30,0%)	1 (1,5%)	0,086
Аллергические заболевания, n (%)	10 (100,0%)	59 (86,8%)	0,656
Атопический дерматит, n (%)	5 (50,0%)	43 (63,2%)	0,824
Аллергический ринит, n (%)	7 (70,0%)	42 (61,8%)	0,443
Бронхиальная астма, n (%)	3 (30,0%)	24 (35,3%)	0,707
Пищевая аллергия (ПА), n (%), В том числе:	10 (100,0%)	44 (64,7%)	0,423
• IgE-опосредованная ПА	8 (80,0%)	29 (76,3%)	0,722
• Не-IgE-опосредованная ПА	4 (40,0%)	7 (18,4%)	**0,045**
• АБКМ	7 (70,0%)	24 (63,1%)	0,734
• Множественная ПА	8 (80,0%)	23 (60,5%)	0,201
Морфологические и эндоскопические признаки			
Сумма баллов по шкале EREFS, Me [Q_1;Q_3]	8 [7;9]	4 [2;7]	0,072
Балл по индексу I-SEE	16 [10;20]	6 [2;8]	**0,008**
Морфологические характеристики:			
• Пиковое количество эозинофилов/0,3мм^2, Me [Q_1;Q_3]	30 [10;18]	35 [16;120]	0,603
• Субэпителиальный фиброз, n (%)	4 (40,0%)	0 (0,0%)	**<0,001**

Анализ гендерного распределения показал преобладание пациентов мужского пола в обеих группах, в группе со стенозом пищевода доля пациентов мужского пола составила 80% (8 пациентов), в группе без стеноза - 77,9% (53 пациента), статистически значимых различий по половому

распределению между группами не выявлено (p=0,822). Медиана возраста в обеих группах была примерно одинаковой и составляла 12,0 (10,3;13,6) лет в группе со стенозом пищевода и 12,3 (7,4;14,6) лет в группе без стеноза пищевода (p=0,521).

6.2. Физическое развитие и нутритивный статус пациентов с разными фенотипами эозинофильного эзофагита

Сравнительный анализ антропометрических показателей выявил значимые различия нутритивного статуса между группами пациентов с ЭоЭ (табл.12).

Таблица 12. Показатели физического развития и нутритивного статуса пациентов с разными фенотипами эозинофильного эзофагита, Me [Q1;Q3].

Показатель	Фибростенотический фенотип (n=10)	Воспалительный фенотип (n=68)	*p*
HAZ	-0,9 [-1,4;-0,3]	-0,4 [-1,0;0,2]	0,103
BAZ	-1,3 [-1,9;-0,7]	-0,5 [-1,1;0,2]	**0,023**

Пациенты со стенозом пищевода характеризовались более низкими показателями z-score массы тела к возрасту (WAZ) и более низкими показателями ИМТ к возрасту (BAZ) по сравнению с пациентами без стеноза. Медианные показатели BAZ пациентов с фибростенотическим и воспалительным фенотипом ЭоЭ составляли соответственно -1,3 [-1,9;-0,7] и -0,5 [-1,1;0,2], различия достигали уровня статистической значимости (p=0,023). Также выявлена тенденция к более низким показателям z-score роста к возрасту (HAZ) у пациентов со стенозом пищевода, однако данные различия не были статистически значимыми (p=0,103). Дефицит массы тела и низкорослость статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с

фибростенотическим фенотипом: дефицит массы тела был диагностирован у 7 (70,0%) против 22 (32,3%) детей с воспалительным фенотипом (p=0,022), низкорослость – у 5 (50,0%) против 18 (26,5%) детей с воспалительным фенотипом ЭоЭ (p=0,048).

6.3. Особенности клинических проявлений у пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита

Медиана возраста возникновения первых клинических проявлений ЭоЭ в группе с фибростенотическим фенотипом составила 5,7 [4,2;11,5] лет, в группе пациентов с воспалительным фенотипом медиана возраста была статистически значимо выше и составила 10,7 [5,3;14,8] лет (p=0,012). При этом, статистически значимых различий между возрастом установления диагноза в обеих группах выявлено не было. Медиана возраста установления диагноза ЭоЭ в группе с фибростенотическим фенотипом была ниже без статистически значимой разницы, чем в группе с воспалительным фенотипом - соответственно 11,8 [8,2;15,7] и 12,7 [7,8;15,3] лет (p=0,163).

Выявлена статистически значимая разница в сроках диагностики ЭоЭ между данными группами. Среднее время от начала появления первых симптомов до постановки диагноза у пациентов со стенозом пищевода составило 38 [2,0;64,0] месяцев, тогда как в группе без стеноза этот показатель был значительно меньше - 9 [6,0;22,0] месяцев (p=0,004). Таким образом, задержка в постановке диагноза у пациентов была больше в группе с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ более, чем в 3 раза по сравнению с группой пациентов с воспалительным фенотипом.

При сравнении клинических проявлений выявлены статистически значимые различия между группами. В группе пациентов с фибростенотическим фенотипом все 10 пациентов (100%) испытывали дискомфорт при глотании, также у всех пациентов данной группы были зафиксированы тяжелые проявления ЭоЭ - эпизоды обтурации пищевода пищевым болюсом. В группе пациентов с воспалительным фенотипом

дисфагия отмечалась примерно у половины – у 27 (48,5%) пациентов (p=0,015), эпизодов обтурации пищевода пищевым болюсом в данной группе зафиксировано не было (p<0,001). Необходимость размягчения или измельчения пищи для улучшения прохождения пищевого комка через пищевод была характерна для 7 (70,0%) пациентов со стенозом против 4 (5,8%) в группе без стеноза (p<0,001).

Суммарный балл по опроснику DSQ был статистически значимо выше в группе пациентов со стенозом пищевода по сравнению с группой без стеноза пищевода и составил 46,5 [35;56] балла против 10 [3,5;16] баллов (p=0,007).

В группе с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ выявлена умеренная положительная корреляция между длительностью задержки диагностики и тяжестью дисфагических симптомов согласно опроснику DSQ (r=0,6435, p=0,008), что указывает на вероятную связь между длительностью недиагностированного Т2-ассоциированного воспаления в тканях пищевода и прогрессированием в них фибростенотических изменений. В группе пациентов с воспалительным фенотипом корреляция между задержкой диагностики и суммарным баллом DSQ оказалась слабой (r=0,3144, p=0,041).

6.4. Коморбидная патология и сопутствующие аллергические заболевания пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита

Сопутствующая ГЭРБ выявлена у 4 пациентов (40,0%) со стенозом и у 12 (17,6%) пациентов без стеноза (p=0,218). Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) диагностирована у 3 (30,0%) детей со стенозом и всего у 1 (1,5%) пациента без стеноза, что показало стремление к статистически значимой разнице в отношении данного показателя между двумя группами пациентов (p=0,086).

У всех 10 пациентов (100%) с ЭоЭ с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ была выявлена коморбидная аллергопатология, в то время как в группе без стеноза данный показатель составил 84, 8% (29 пациентов) (p=0,356).

Наиболее частой сопутствующей патологией являлась ПА, которая была диагностирована у всех 10 пациентов (100%) с фибростенотическим фенотипом и у 44 (64,7%) пациентов с воспалительным фенотипом ЭоЭ (p=0,423). АБКМ установлена у 7 (70,0%) пациентов из группы со стенозом пищевода и у 24 (63,1%) пациентов в группе без стеноза, однако данная разница не достигла уровня статистической значимости (p=0,734). Белок коровьего молока являлся наиболее частым, но не единственным причинно-значимым аллергеном в обеих группах: в группе со стенозом пищевода множественная ПА встречалась чаще – у 8 (80,0%) пациентов, чем у пациентов без стеноза пищевода - у 23 (60,5%) пациентов (p=0,201). Доля пациентов с IgE-опосредованной ПА в группе со стенозом пищевода и без него была примерно одинаковой и составила 8 (80,0%) и 29 (76,3%) пациентов соответственно (p=0,722), однако не-IgE-опосредованная ПА статистически значимо чаще встречалась у пациентов со стенозом пищевода – у 4 (40,0%) пациентов со стенозом и у 7 (18,4%) пациентов без стеноза (p=0,045).

6.5. Особенности эндоскопических и гистологических характеристик у пациентов с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита

При анализе эндоскопических данных выявлены статистически значимые различия между группами пациентов со стенозом пищевода и без него. Средняя сумма баллов по шкале EREFS, отражающей эндоскопические признаки воспаления, составила 8 [7;9] баллов у пациентов со стенозом и 4 [2;7] балла у пациентов без стеноза (p=0,032).

В табл. 13 описаны эндоскопические и морфологические изменения у каждого пациента со стенозом пищевода. В большинстве случаев стеноз был локальным и отмечался у 3-х детей в нижней трети пищевода, у 2-х – в средней трети, у одного пациента – в верхней трети. У 4-х пациентов стенозы были протяжёнными: в 2-х случаях сужение распространялось на верхнюю и

среднюю трети, в 1 случае – на среднюю и нижнюю трети пищевода, в 1 случае сужение отмечалось на всем протяжении пищевода.

Таблица 13. Эндоскопические и морфологические изменения у детей с эозинофильным эзофагитом с исходом в стеноз.

Выявленные изменения	**Пациенты**									
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**
Локализация стеноза	с/3	с/3 и н/3	в/3 и с/3	н/3	с/3	н/3	в/3	в/3 и с/3	н/3	в/3, с/3, н/3
Общий балл по шкале EREFS	7	6	6	4	9	6	7	6	9	9
Отёк СО, балл	2	2	2	1	2	2	1	2	2	2
Кольца, балл	0	1	1	0	3	1	2	0	2	2
Экссудат, балл	2	1	1	1	1	0	1	1	2	2
Борозды, балл	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2
Сопутствующий рефлюкс-эзофагит	эрозивный	-	-	язвенный	-	язвенный	-	-	-	-
Пиковое кол-во эозинофилов в СО пищевода	17	30	35	35	38	19	22	57	30	45
Субэпителиальный фиброз	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+

Примечание: в/3 – верхняя треть пищевода, с/3 – средняя треть пищевода, н/3 – нижняя треть пищевода.

У всех пациентов со стенозом пищевода выявлены воспалительные изменения СО пищевода: у 8 пациентов выявлен выраженный отек СО (2 балла по EREFS), у 7 пациентов имелись глубокие продольные борозды (2 балла по EREFS). Экссудативные налеты у 6 пациентов занимали менее 10% поверхности СО пищевода и оценивались на 1 балл по шкале EREFS. Концентрические сужения пищевода с формированием колец, что является признаком наличия фибростенотических изменений пищевода, выявлены у 7 пациентов. У трех пациентов колец не отмечалось, у шести кольца были слабо

или умеренно выражены. Только у одного ребёнка были обнаружены чёткие циркулярные кольца, которые препятствовали прохождению эндоскопа стандартного диаметра (3 балла по EREFS). У пациентов также были выявлены язвенные (в 2-х случаях) или эрозивные (в 1 случае) изменения СО пищевода в нижней трети.

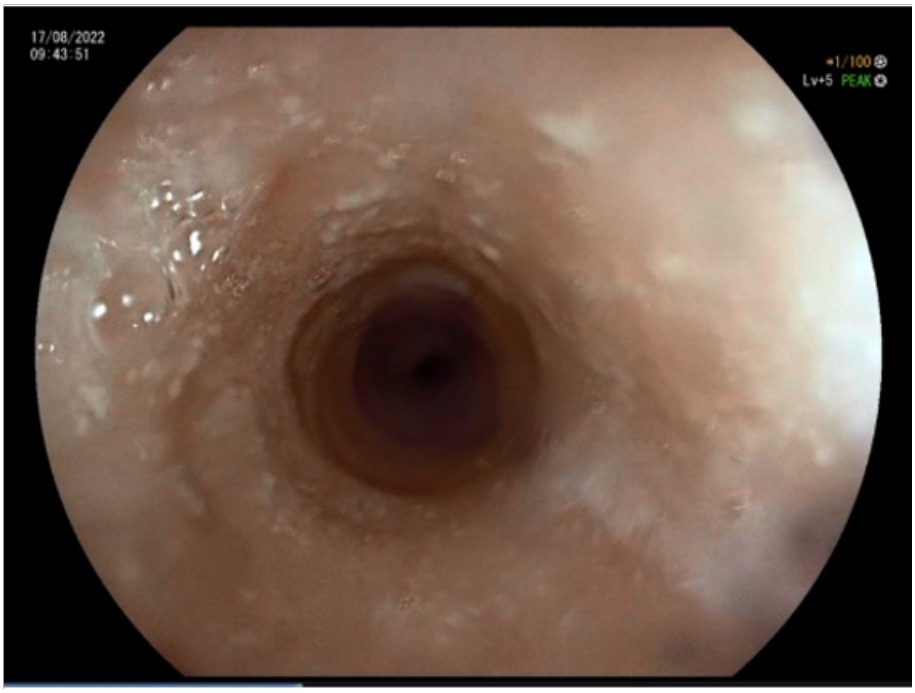


Рис. 18. Мальчик М., 12 лет. DSQ – 64 балла, EREFS – 9 баллов. Сужение верхней трети пищевода, непроходимое для эндоскопа d=8,8 мм, проходимое для эндоскопа d=5,9 мм.

Медиана максимального количества эозинофилов на 0,3 мм^2 составила 30 эозинофилов (диапазон: 17-57). У всех 10 (100%) пациентов выявлены гистологические признаки активного эозинофильного воспаления: дегрануляция тучных клеток, гиперплазия базального слоя эпителия и расширение межклеточных пространств. Лишь у 4-х пациентов имелся подслизистый фиброз, однако следует иметь в виду, что у детей собственная пластинка СО не всегда попадает в биоптат пищевода.

Таким образом, проведённый анализ фенотипов ЭоЭ у детей продемонстрировал клинически значимые различия между воспалительным и

фибростенотическим вариантами течения заболевания. Установлено, что фибростенотический фенотип формируется на фоне длительного хронического воспаления и сопровождается выраженными морфологическими и функциональными нарушениями пищевода, приводящими к стойкой дисфагии и более тяжелым клиническим проявлениям ЭоЭ. Воспалительный фенотип, напротив, характеризуется преобладанием воспалительных изменений в СО пищевода и менее выраженной структурной трансформацией стенки пищевода. Данные фенотипические особенности необходимо учитывать при выборе индивидуальных лечебных стратегий и при мониторинге состояния детей с ЭоЭ.

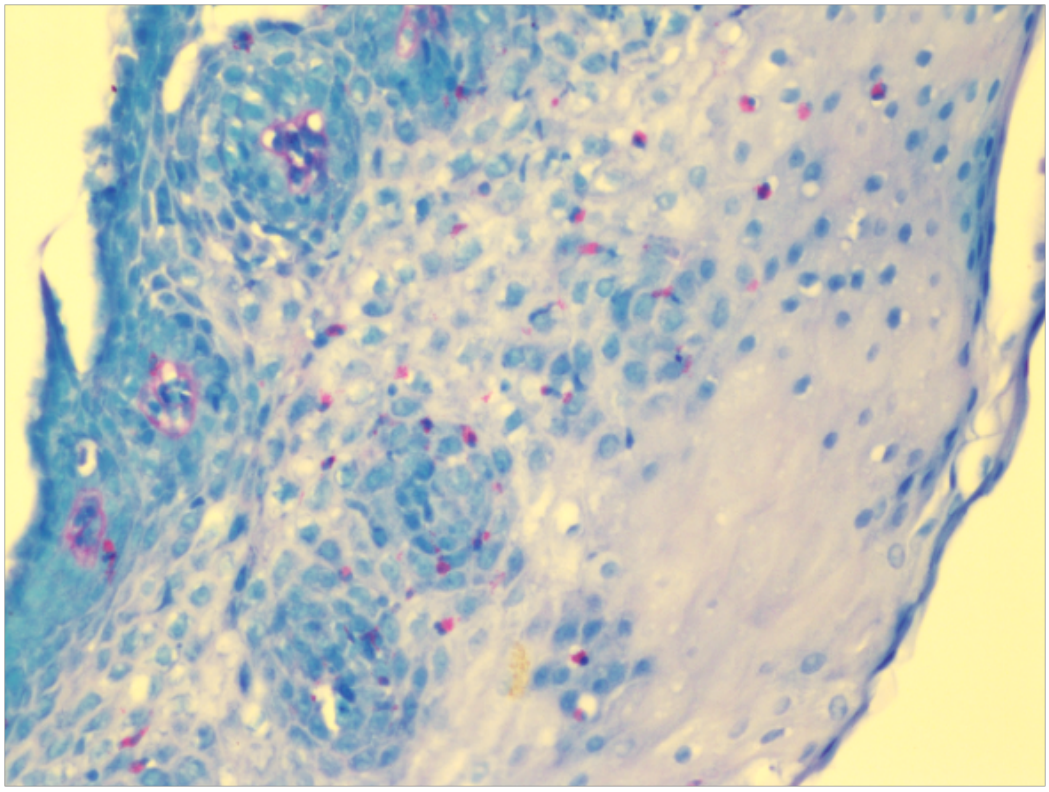


Рис. 19. Мальчик М., 12 лет. DSQ – 64 балла, EREFS – 9 баллов. Гистологические изменения в биоптатах слизистой оболочки при стенозе пищевода. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение х400: до 57

эозинофилов в поле зрения, фиброз собственной пластинки; расширенные межклеточные пространства.

6.6. Особенности цитокинового профиля у детей с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита

Материалы данного раздела были опубликованы в статье Вязанкиной С.С., Макаровой С.Г., Лохматова М.М. и соавт. [7]

Пациенты из группы с ЭоЭ (n=40), у которых проводился анализ сывороточных маркеров Т2-воспаления, были разделены на две подгруппы в зависимости от наличия стеноза пищевода. В группу с воспалительным фенотипом вошло 33 пациента, в группу с фибростенотическим фенотипом вошло 7 пациентов.

В табл. 14 представлены значения концентрации маркеров Т2-воспаления в сыворотке крови пациентов с ЭоЭ. Концентрация биомаркеров Т2-воспаления сравнивалась между группой пациентов со стенозом пищевода и без него. На рисунке 20 (А-Г) отображены концентрации ECP, эотаксина-3 и цитокинов IL-4 и IL-33.

Среди пациентов с ЭоЭ со стенозом пищевода отмечались статистически значимые более высокие концентрации «алармина» IL-33 по сравнению с пациентами без стеноза пищевода: 2500,0 (1898,7;2500,0) против 256,2 (33,0;766,2) пг/мл (p <0,001). Однако концентрация IL-5 в сыворотках пациентов без стеноза пищевода была статистически значимо выше, чем в группе пациентов со стенозом: 16,1 (13,4;18,7) против 13,4 (0,0;16,1) пг/мл (p=0,012). Концентрация IL-4 была выше в группе со стенозом пищевода, однако статистически значимого различия выявлено не было: 4,6 (1,7;7,5) против 3,9 (1,8;6,8) пг/мл, p=0,780. Отмечалась тенденция к более высокой концентрации эозинофил-ассоциированных белков - MIP4a и ECP - в группе без стеноза пищевода: MIP4a 196,6 (170,5;292,2) в группе со стенозом против

273,9 (160,7;367,5) пг/мл в группе без стеноза (p=0,529), ECP 16164,8 (14117,9;19252,8) против 21699,2 (13345,6;53643,2) пг/мл (p=0,344).

Таблица 14. Концентрации биомаркеров Т2-воспаления в группе пациентов с эозинофильным эзофагитом со стенозом пищевода и без него, n=40.

Показатель	**Пациенты со стенозом пищевода**			**Пациенты без стеноза пищевода**			
	Пациенты с ЭоЭ со стенозом пищевода (n=7)			**Пациенты с ЭоЭ без стеноза пищевода (n=33)**			***p***
	Me	**Q_1;Q_3**	**Min-Max**	**Me**	**Q_1;Q_3**	**Min-Max**	
ECP	16164,8	14117,9; 19252,8	7906,4-40192,0	21699,2	13345,6;53643,2	6816,6-200000,0	0,344
EPX	928,4	775,4; 1061,4	650,1-1183,9	1004,7	863,2;1215,9	608,0-2553,2	0,309
MBP	319,9	253,9; 364,2	227,5-427,8	313,2	268,0;358,7	85,9-474,9	0,728
CLA	0,0	0,0; 0,0	0,0-0,2	0,0	0,0;0,1	0,0-1,1	0,507
MIP4a	196,6	170,5;292,2	169,9-302,8	273,9	160,7;367,5	83,9-566,4	0,529
IL-4	4,6	1,7;7,5	1,2-8,7	3,9	1,8;6,7	0,0-11,7	0,781
IL-5	13,4	0,0;16,1	0,0-16,1	16,1	13,4;18,7	3,2-939,7	**0,012**
IL-13	0,3	0,3;0,5	0,2-1,6	0,4	0,4;0,5	0,3-11,8	0,110
IL-33	2500,0	1898,7;2500,0	1300,1-2500,0	256,2	33,0;766,2	7,7-2500,0	**<0,001**

На основании клинических данных пациентов и результатов ИФА для параметра IL-33 были рассчитаны специфичность и чувствительность при разных точках cut-off и построена ROC-кривая (рис. 21). AUC построенной ROC-кривой составила 0,931±0,045 с 95% ДИ: 0,868;0,993. Полученный результат был статистически значимым (p<0,001), что может свидетельствовать о диагностической ценности IL-33 как перспективного параметра для классификации пациентов с наличием или отсутствием стеноза пищевода.

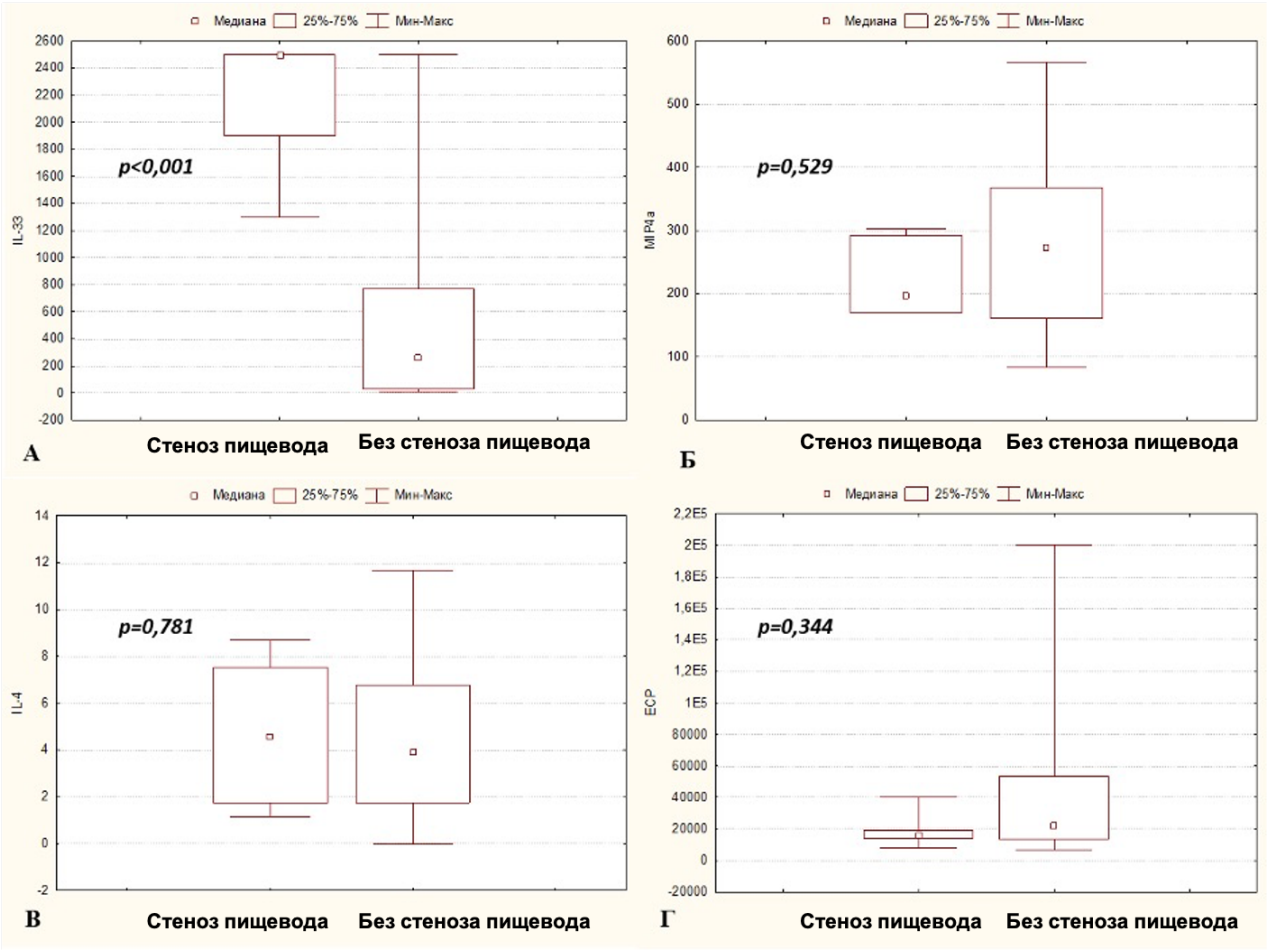


Рис. 20. Сравнение концентраций биомаркеров между пациентами с эозинофильным эзофагитом со стенозом пищевода (I) и без стеноза пищевода (II): А – интерлейкин-33 - IL-33, Б - эотаксин-3 (MIP4a), В – интерлейкин-4 - IL-4, Г – эозинофильный катионный белок (ECP). Статистическую значимость оценивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. (N=40)

Чувствительность теста составила 85,7% (95% ДИ: 84,0;87,4), а специфичность 82,2% (95% ДИ: 78,8;85,6). Пороговым значением уровня IL-33 в сыворотке крови (точка cut-off) определена концентрация биомаркера, равная 1315,0 пг/мл. При равном или превышающем данное значение уровне IL-33 в сыворотке крови пациентов с ЭоЭ прогнозируется высокий риск наличия стеноза пищевода.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют существенные различия цитокинового профиля у детей с воспалительным и

фибростенотическим фенотипом ЭоЭ. Наиболее значимым биомаркером, ассоциированным с наличием стеноза пищевода, оказался высокий уровень IL-33 (выше 1315,0 пг/мл), обладающий высокой специфичностью и чувствительностью в диагностике фибростенотического фенотипа. Дифференциация по цитокиновому профилю открывает перспективы для ранней стратификации пациентов с высоким риском развития структурных изменений пищевода и назначения таргетной терапии больных с фибростенотическим фенотипом заболевания.

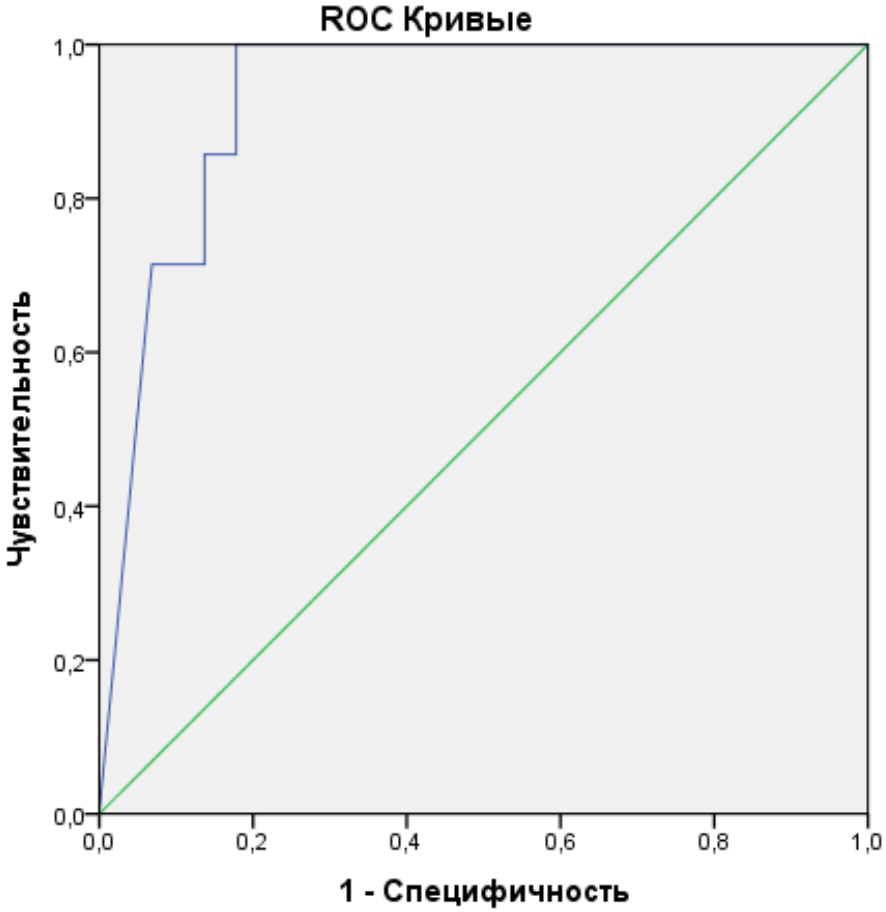


Рис. 21. ROC-кривая для IL-33, демонстрирующая результаты оценки возможности использования данного цитокина в качестве маркера наличия стеноза пищевода у пациентов с эозинофильным эзофагитом. AUC = 0,931 (p<0,001), n=7.

ГЛАВА 7. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ

Материалы данной главы были частично опубликованы в статье Вязанкиной С.С., Будкиной Т.Н., Лохматова М.М. и соавт. [5].

В настоящее время остается актуальным вопрос выбора оптимальной терапии, позволяющей достичь стойкой клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии, а также минимизировать риск развития фибростенотических осложнений.

В данной главе представлен анализ эффективности современных терапевтических стратегий у 63 пациентов в возрасте от 6 лет до 17 лет 11 месяцев с верифицированным диагнозом ЭоЭ, которым после начала терапии было выполнено не менее двух контрольных ЭГДС с биопсией СО пищевода.

7.1. Эффективность консервативных методов лечения у детей с эозинофильным эзофагитом

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от получаемой терапии: в группу А (n=22) вошли пациенты, получавшие биологическую терапию дупилумабом; в группу В (n=18) - пациенты, находившиеся на монотерапии вязким будесонидом (OVB); в группу С (n=23): пациенты, получавшие комбинированную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) и OVB. Все пациенты получали рекомендации по элиминационной диете, при наличии показаний назначалась нутритивная поддержка (в частности, аминокислотная смесь).

Для объективной оценки клинической эффективности терапии использовалась динамика выраженности симптомов дисфагии по опроснику DSQ, для оценки эндоскопической эффективности терапии - изменение суммарного балла по шкале EREFS, морфологическая эффективность оценивалась на основании динамики пикового количества эозинофилов в биоптатах СО пищевода (на 0,3 мм²). Контрольные ЭГДС с биопсией

проводились через 8–12 недель после начала терапии и повторно через 6–12 месяцев.

Под динамическим наблюдением находилось 48 мальчиков и 15 девочек с ЭоЭ. Медиана возраста составила 11,2 лет [8,6; 14,1]. Все пациенты предъявляли жалобы на затруднение глотания различной степени выраженности, у 41 (65,1%) пациентов – боли в животе, у 25 (39,7%) – ГЭРБ-подобные симптомы, у 22 (36,5%) - боли за грудиной, у 17 (26,9%) - рецидивирующая рвота, у 2 (3,2%) пациентов отмечались эпизоды обтурации пищевода пищевым болюсом вследствие формирования стеноза пищевода.

Динамика баллов опросника DSQ у пациентов, получавших разные виды терапии, продемонстрирована на рис. 21.

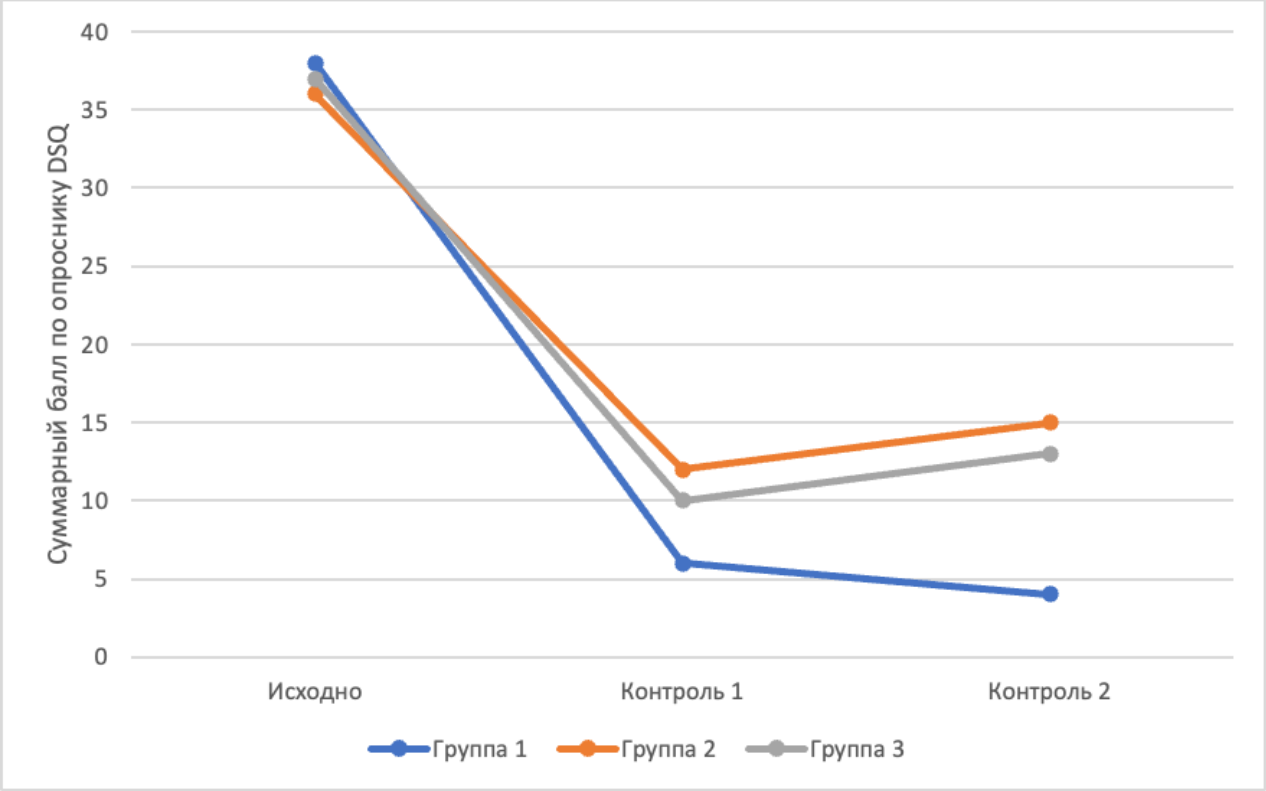


Рис. 21. Динамика медианы суммарного балла опросника DSQ на фоне лечения у пациентов с эозинофильным эзофагитом. 1 – группа А (дупилумаб), 2 – группа В (OVB), 3 – группа С (ИПП+ OVB).

Исходный уровень симптомов дисфагии по опроснику DSQ был сопоставим во всех группах: медиана DSQ составляла 38 [30; 45] баллов в

группе пациентов, получавших дупилумаб (группа А), 36 [28; 42] баллов в группе пациентов, получавших терапию только OVB (группа В) и 37 [29; 44] баллов в группе комбинированной терапии (OVB+ИПП) (группа С).

После 8–12 недель терапии отмечено статистически значимое снижение выраженности проявлений дисфагии во всех группах по сравнению с исходным уровнем. В группе А медиана DSQ снизилась до 6 [2; 12] баллов ($p<0,001$); в группе В медиана DSQ составила 12 [6; 18] баллов ($p<0,001$); в группе С медиана DSQ составила 10 [5; 17] баллов ($p<0,001$).

Через 6–12 месяцев в данных группах пациентов проводилась вторая контрольная оценка клинических симптомов заболевания. В группе А сохранялось стойкое снижение баллов DSQ – медиана суммарного по опроснику составила 4 [1; 10] балла. В группе В по сравнению с первой контрольной точкой наблюдалась тенденция к увеличению DSQ до 15 [8; 24] баллов ($p=0,07$). В группе С суммарный балл DSQ составил 13 [7; 21] баллов ($p=0,09$), что было несколько выше по сравнению с первой контрольной точкой.

Динамика эндоскопических изменений (суммарного балла по шкале EREFS) представлена на рис. 22. В группе А исходно медиана суммарного балла по шкале EREFS составляла 7 [6; 8] баллов, в группе В - 6 [5; 8] баллов и 7 [6; 8] баллов в группе С. В первой контрольной точке, через 8-12 недель после начала лечения, по сравнению с исходным суммарным баллом, в группе А медиана EREFS снизилась до 1 [0; 2] баллов, в группе В – до 2 [1; 3] баллов, в группе С – до 2 [1; 3] баллов. Во второй контрольной точке, через 6-12 месяцев после первой контрольной, в группе А медиана EREFS оставалась низкой - 1 [0; 2] балла, в то время как в группе В отмечалось увеличение балла до 4 [2; 6] ($p=0,02$ по сравнению с первой контрольной точкой), а в группе С - до 3 [2; 5] баллов ($p=0,03$).

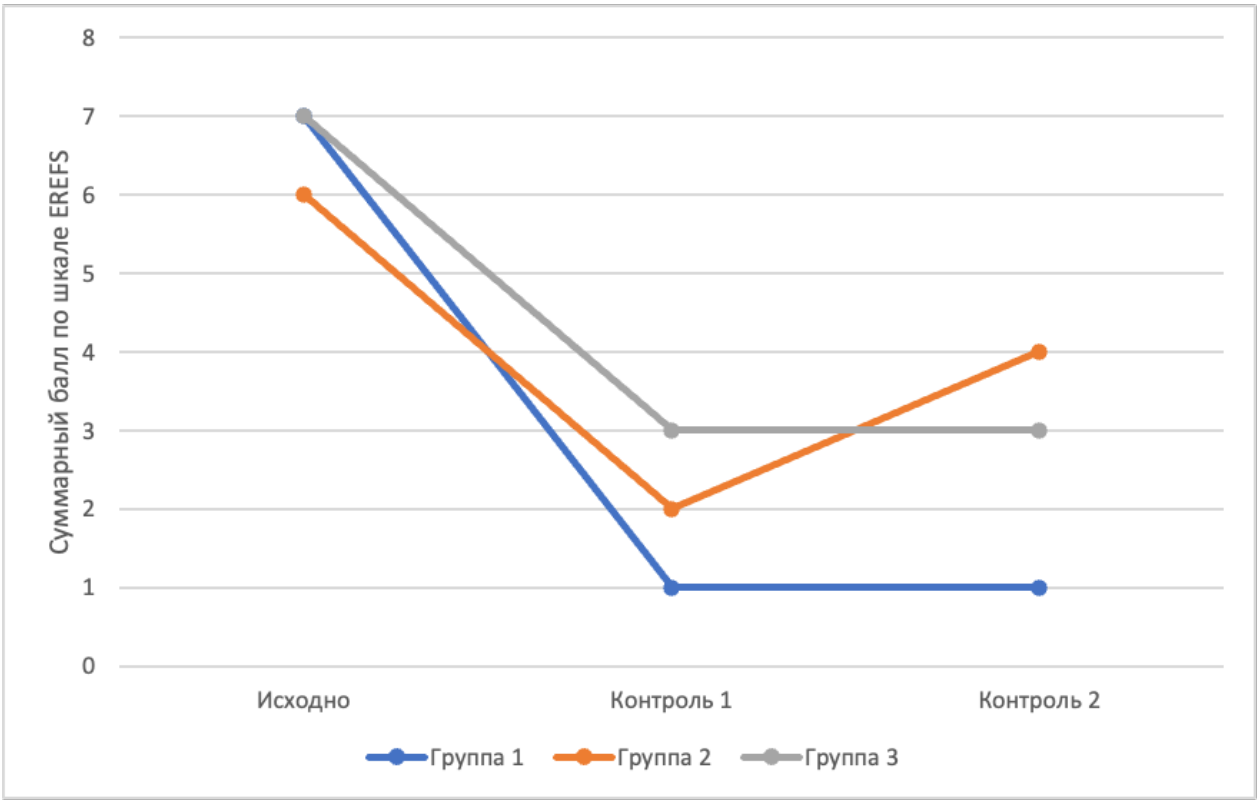


Рис. 22. Динамика медианы суммарного балла по шкале EREFS на фоне лечения у пациентов с эозинофильным эзофагитом. 1 – группа А (дупилумаб), 2 – группа В (OVB), 3 – группа С (ИПП+ OVB).

Динамика пикового количества эозинофилов пациентов разных групп продемонстрирована на рис. 23. Исходно медиана пикового количества эозинофилов в биоптатах СО пищевода составляла 54 [42; 68] эозинофилов/0,3 мм² в группе 1, 52 [38; 65] - в группе 2, 56 [40; 70] эозинофилов/0,3 мм² - в группе 3.

В первой контрольной точке в группе А медиана пикового количества эозинофилов в СО пищевода снизилась до 5 [2; 10] эозинофилов/0,3 мм², в группе В - до 12 [6; 20] эозинофилов/0,3 мм², в группе С – до 10 [5; 18] эозинофилов/0,3 мм².

В группе А во второй контрольной точке сохранялось стойкое снижение (медиана 4 [1; 9] эозинофилов/0,3 мм²), в то время как в группе В отмечалось увеличение их количества до 22 [12; 35], а в группе С - до 17 [10; 30] эозинофилов/0,3 мм².

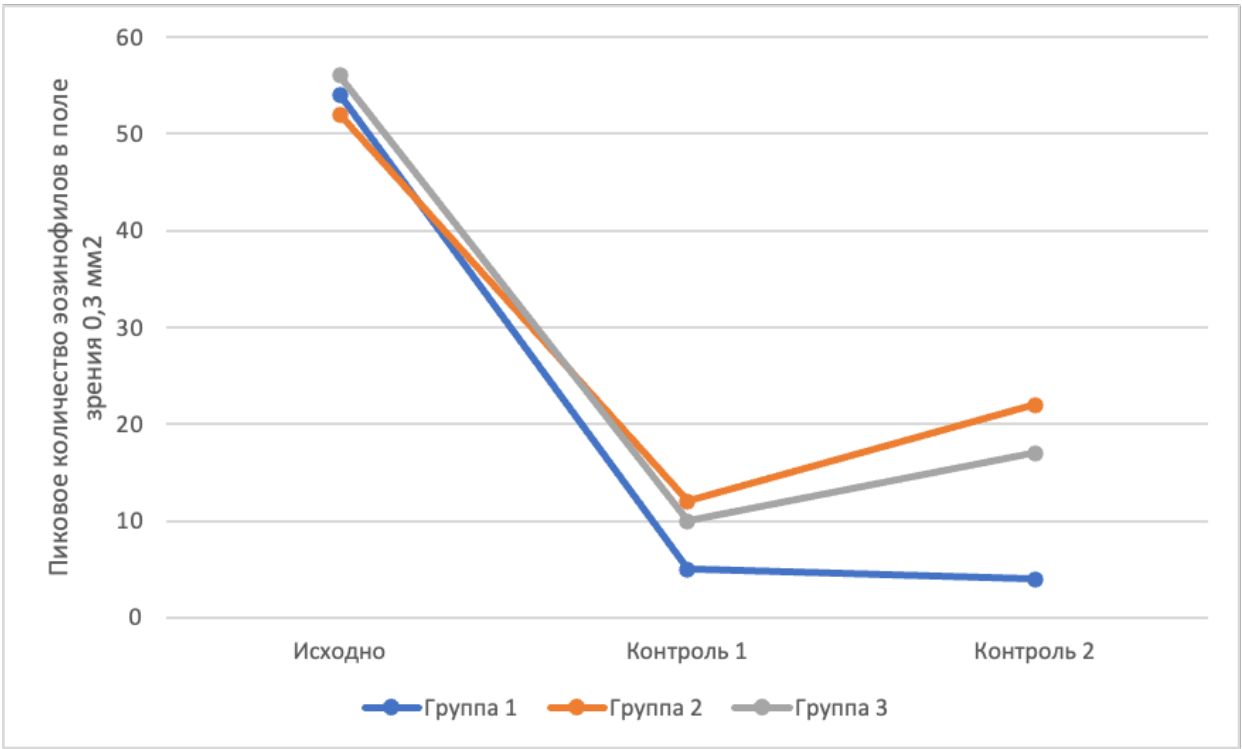


Рис. 23. Динамика медианы пикового количества эозинофилов в биоптатах слизистой оболочки пищевода на фоне лечения у пациентов с эозинофильным эзофагитом. 1 – группа А (дупилумаб), 2 – группа В (OVB), 3 – группа С (ИПП+ OVB).

Клиническая эффективность различных терапевтических подходов по ключевым показателям у пациентов с эозинофильным эзофагитом продемонстрирована в табл. 15.

Клиническая эффективность генно-инженерного препарата дупилумаб проявилась в быстром и выраженном снижении выраженности дисфагии уже к 8–12 неделе терапии, что подтверждается статистически значимым снижением медианы балла DSQ с 38 до 6 ($p<0,001$). У всех пациентов отмечалось полное исчезновение эпизодов обтурации пищевода пищевым болюсом и значительное снижение интенсивности дисфагии. Эндоскопическая ремиссия была достигнута у 20 (90,9%) пациентов к первой контрольной точке, что отражалось в снижении медианы EREFS с 7 до 1 ($p<0,001$). В дальнейшем, во второй контрольной точке, эндоскопическая

картина оставалась стабильной, без признаков рецидива воспаления в СО пищевода. Морфологическая ремиссия (≤15 эозинофилов/0,3 мм²) была достигнута у 18 (81,8%) пациентов уже к 8–12 неделе терапии, во второй контрольной точке морфологическая ремиссия сохранялась у 17 (77,3%) пациентов. Медиана пикового количества эозинофилов снизилась с 54 до 5 ($p<0,001$). Серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших монотерапию препаратом дупилумаб, не зарегистрировано, у отдельных пациентов отмечались преходящие реакции в месте инъекции, что демонстрирует высокую безопасность терапии данным препаратом.

Таблица 15. Межгрупповые различия в эффективности различных терапевтических подходов по клинико-инструментальным показателям у пациентов с эозинофильным эзофагитом во второй контрольной точке, Me [Q1;Q3].

Показатель	**Группа A (n=22)**	**Группа B (n=18)**	**Группа C (n=23)**	**p_{a-b}**	**p_{a-c}**	**p_{b-c}**
DSQ	4 [1;10]	15 [8;24]	13 [7;21]	**0,002**	**0,004**	0,734
EREFS	1 [0;2]	4 [2;6]	3 [2;5]	**0,001**	**0,005**	0,826
Пиковое количество эозинофилов /0,3мм^2	4 [1;9]	22 [12;35]	17 [10;30]	**0,003**	**0,007**	0,525

Монотерапия OVB (n=18) продемонстрировала высокую эффективность в отношении купирования клинических симптомов: медиана DSQ снизилась с 36 до 12 баллов ($p<0,001$) к первой контрольной точке. Эндоскопическая ремиссия (EREFS ≤2) была достигнута у 13 (72,2%) пациентов, медиана EREFS снизилась с 6 до 2 ($p<0,001$). Морфологическая

ремиссия наблюдалась у 12 (66,7%) пациентов, медиана эозинофилов снизилась с 52 до 12 ($p<0,001$).

Однако при длительном наблюдении (6–12 месяцев) отмечалась тенденция к увеличению интенсивности симптоматики и увеличению количества эозинофилов, что в ряде случаев было связано с попытками снижения дозы или отмены терапии. Медиана DSQ увеличилась до 15, EREFS - до 4, а пиковое количество эозинофилов - до 22 ($p=0,04$). В одном случае на фоне длительной терапии OVB развился кандидоз пищевода, что потребовало временной отмены терапии и назначения системной противогрибковой терапии.

Клиническая эффективность комбинированной терапии OVB и ИПП была сопоставима с таковой в группе 2, получавшей монотерапию будесонидом: DSQ снизился с 37 до 10 баллов ($p<0,001$). Эндоскопическая ремиссия достигнута у 18 (78,2%) пациентов, медиана EREFS снизилась с 7 до 2 ($p<0,001$). Морфологическая ремиссия была отмечена у 17 (74%) пациентов, медиана эозинофилов снизилась с 56 до 10 ($p<0,001$) эозинофилов в поле зрения 0,3мм^2. Однако, в долгосрочной перспективе также наблюдалась тенденция к частичному возврату симптоматики и увеличению числа эозинофилов: DSQ – 13 баллов, EREFS – 3 балла, эозинофилы – 17/в поле зрения 0,3мм^2 ($p=0,05$), однако эти изменения были менее выражены, чем в группе 2 при монотерапии OVB.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности различных терапевтических стратегий при лечении пациентов с воспалительным фенотипом ЭоЭ продемонстрировал, что все три варианта лечения обеспечивают быстрое достижение клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии в течение 8–12 недель терапии. Однако биологическая терапия дупилумабом продемонстрировала значимое преимущество в поддержании долгосрочной ремиссии: через 6–12 месяцев в группе пациентов, получавших дупилумаб, сохранялась стойкая клинико-морфологическая ремиссия, в то время как в группах монотерапии вязким

будесонидом и комбинированной терапии отмечалась тенденция к рецидиву заболевания с нарастанием клинических симптомов, эндоскопических и морфологических признаков активности ЭоЭ. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости персонализированного подхода к выбору терапии с учетом долгосрочных перспектив контроля заболевания и профилактики фибростенотических осложнений.

7.2. Тактика диетологического сопровождения в комплексном ведении пациентов с эозинофильным эзофагитом

Все пациенты с ЭоЭ, включенные в исследование, были консультированы аллергологом и диетологом. На основе их рекомендаций был разработан комплексный план обследования, диетологического сопровождения и нутритивной поддержки. При подтверждении наличия у пациента ПА назначалась индивидуальная диетотерапия с учётом выявленной сенсибилизации и причинно-значимого аллергена, что определяло дальнейшую стратегию его диетологического сопровождения. При выписке родители или законные представители получали подробные рекомендации по организации питания ребёнка.

Диетическое сопровождение пациентов с ЭоЭ проводилось согласно существующим российским и зарубежным согласительным документам и подразумевало исключение из рациона 2, 4 или 6 групп продуктов, у пациентов с IgE-опосредованными механизмами обязательно исключались причинно-значимые продукты и продукты, имеющие перекрестную реактивность с причинно-значимыми аллергенами [11].

При установлении диагноза ЭоЭ элиминационная диета в качестве монотерапии не назначалась ввиду ее меньшей эффективности по сравнению с медикаментозной терапией, а также вследствие низкой приверженности пациентов и их семей [127, 130]. Выбор стратегии диетотерапии осуществлялся в зависимости от выраженности проявлений ЭоЭ и нутритивного статуса пациентов. С целью снижения риска негативных

последствий элиминационной диеты в качестве нутритивной поддержки пациентам назначалась аминокислотная смесь (АС).

7.2.1. Эффективность аминокислотных смесей в диетологическом сопровождении детей с эозинофильным эзофагитом

Среди обследованных пациентов было выявлено, что 37,2% (29 из 78) детей с ЭоЭ имели дефицит массы тела согласно показателю Z-score индекса массы тела для возраста (BAZ), низкорослость наблюдалась у 12 из 78 пациентов (15,4%). В рамках лечебной диетотерапии у пациентов с ЭоЭ, которые имели белково-энергетическую недостаточность, с целью нутритивной поддержки назначалась аминокислотная смесь. В табл. 16 представлены сравнительные данные нутритивного статуса 29 пациентов до и через 6 месяцев после назначения аминокислотной смеси.

Таблица 16. Динамика антропометрических показателей у детей с ЭоЭ и нутритивной недостаточностью до и после применения аминокислотной смеси, n=29.

Показатель	До лечения	Через 6 мес. после начала лечения	p
BAZ (Z-score), Me [Q1;Q3]	-1,3 [-1,1;-0,7]	-0,9 [-1,3;-0,4]	<0,001
HAZ (Z-score), Me [Q1;Q3]	-0,6 [-1,4;-0,3]	-0,8 [-1,2;-0,3]	<0,001
WAZ (Z-score), Me [Q1;Q3]	-1,08 [-1,7;-0,1]	-0,5 [-1,1;0,1]	<0,001

У всех пациентов после начала комбинированной терапии на фоне элиминационной диеты и лекарственных препаратов с использованием АС отмечалось быстрое улучшение нутритивного статуса (нормализация ИМТ для возраста (BAZ)), при проведении контрольной ЭГДС выявлена положительная динамика со стороны клинических, эндоскопических,

морфологических показателей. При сравнении антропометрических показателей WAZ, BAZ, HAZ отмечалось их статистически значимое улучшение через 6 месяцев после начала лечения ($p<0,001$).

Применение аминокислотных смесей в терапии детей с ЭоЭ, имеющих нутритивную недостаточность, продемонстрировало положительную динамику антропометрических показателей, что подчеркивает необходимость их назначения у пациентов с ЭоЭ с белково-энергетической недостаточностью.

7.2.2. Динамика нутритивного статуса пациентов со стенозом пищевода на фоне нутритивной поддержки аминокислотной смесью

Отдельного внимания заслуживают пациенты со стенозом пищевода, как наиболее тяжелым проявлением ЭоЭ. Исходные медианные показатели у данной группы были значительно снижены по сравнению с пациентами с ЭоЭ без стеноза пищевода: WAZ -1,45 [-2,2;-0,8], HAZ -0,9 [-1,4;-0,3], BAZ -1,3 [-1,1;-0,7]. После назначения аминокислотной формулы и наблюдения в течение 6 месяцев отмечено существенное улучшение показателей физического развития, что подтверждает эффективность данного подхода у пациентов с осложненными формами ЭоЭ.

7.2.3. Алгоритм диетотерапии у детей с эозинофильным эзофагитом

На основании анализа эффективности различных диетических вмешательств и значимости нутритивной поддержки нами разработан алгоритм диетотерапии у детей с ЭоЭ (рис. 24). Данный алгоритм представляет собой структурированный подход к выбору оптимальной стратегии диетотерапии с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Первым шагом алгоритма является оценка наличия подтвержденной пищевой аллергии. При её наличии рекомендуется назначение таргетной диеты с исключением выявленных аллергенов. У пациентов без подтвержденной пищевой аллергии оценивается активность ЭоЭ по индексу I-SEE.

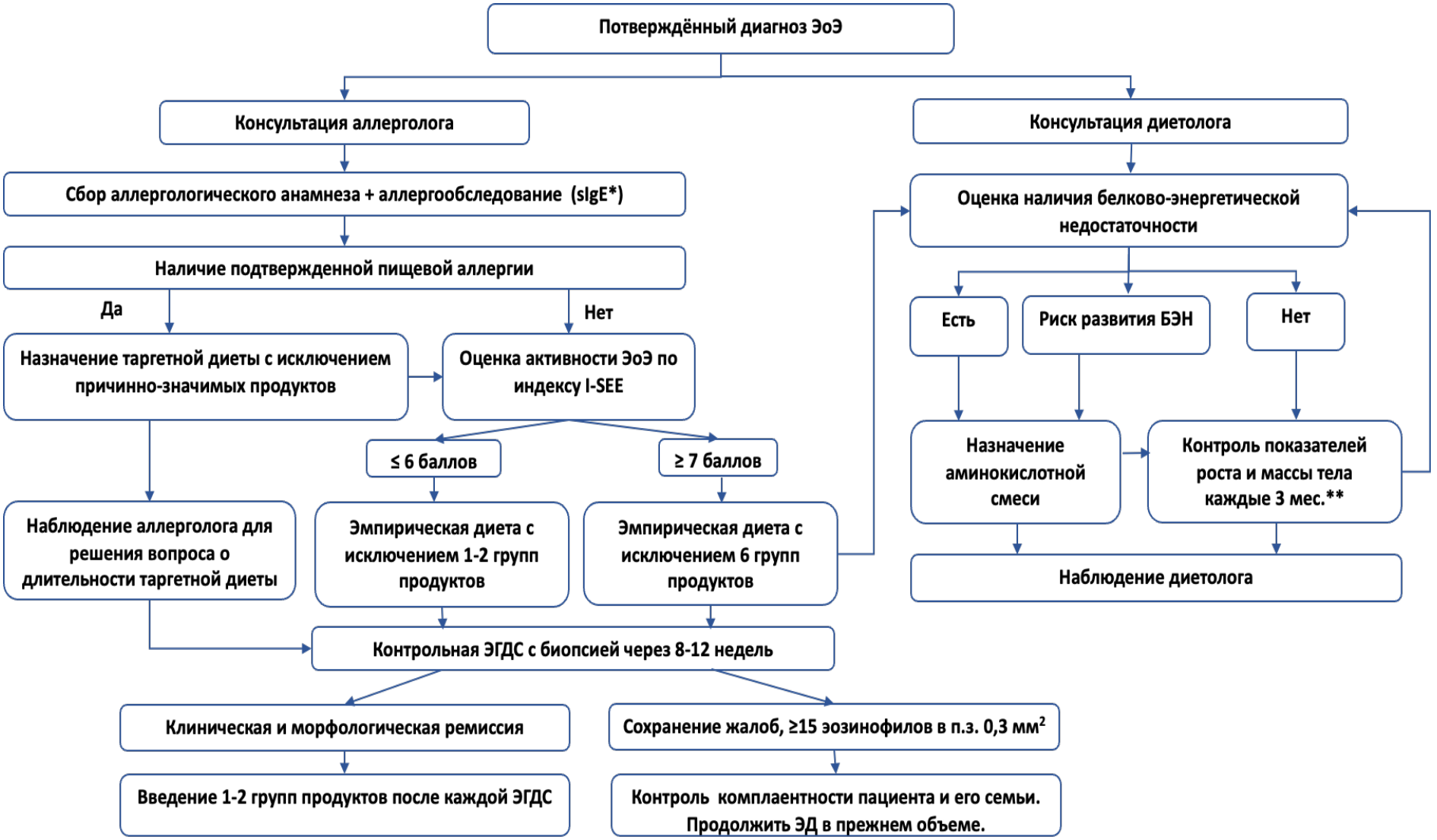


Рис. 24. Алгоритм диетотерапии у детей с эозинофильным эзофагитом.

При показателе I-SEE ≤ 6 баллов (легкая степень тяжести) рекомендуется эмпирическая диета с исключением 1-2 групп продуктов. У пациентов с более высокими значениями индекса (≥ 6 баллов) рекомендована эмпирическая диета с исключением 6 групп продуктов.

Параллельно с оценкой активности заболевания проводится оценка наличия белково-энергетической недостаточности (БЭН). При наличии БЭН или риска её развития в схему терапии должна быть включена аминокислотная смесь, что особенно актуально для пациентов с выраженными нутритивными нарушениями и стенозом пищевода.

Через 8-12 недель после начала диетотерапии всем пациентам рекомендуется проведение контрольной ЭГДС с биопсией для оценки эффективности выбранной стратегии. При достижении клинической и морфологической ремиссии предлагается поэтапное расширение рациона с введением 1-2 групп продуктов после каждой контрольной ЭГДС.

В случае сохранения клинических проявлений и/или наличия ≥15 эозинофилов в поле зрения 0,3 мм² необходима оценка комплаентности пациента и его семьи с последующим продолжением элиминационной диеты в прежнем объеме.

Важным компонентом алгоритма является регулярный контроль показателей роста и массы тела каждые 3 месяца, а у детей до 3-х лет – каждый месяц, что позволяет своевременно корректировать нутритивную поддержку и оценивать эффективность проводимой терапии.

В качестве демонстрации эффективности комплексного подхода ниже представлено клиническое наблюдение.

Клинический случай

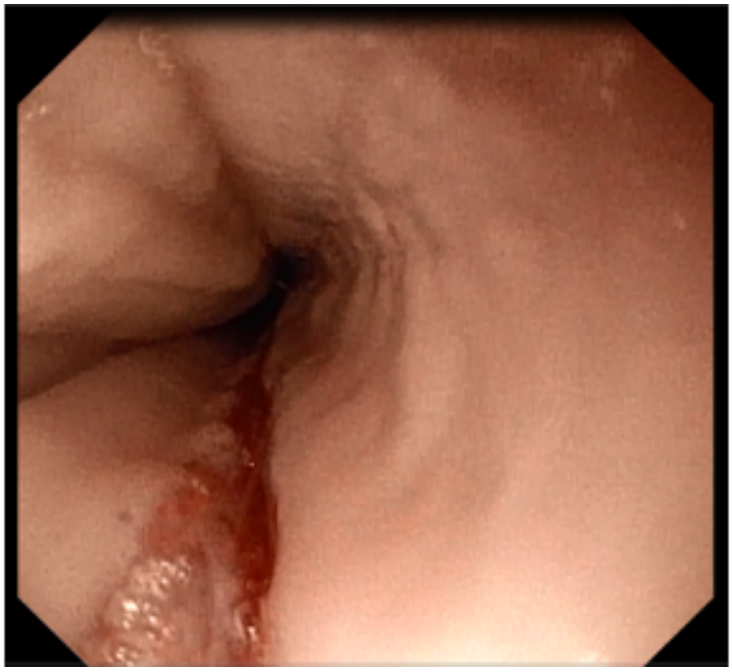
Мальчик М., 14 лет, поступил с жалобами на ощущение «кома в горле» после приема пищи, эпизоды обтурации пищевода пищевым комком, потребность в тщательном разжевывании и запивании пищи большим количеством воды, снижение массы тела в течение последних 9 месяцев (64 балла по опроснику DSQ).

Из анамнеза пациента известно, что с первого месяца жизни ребенка беспокоили распространенные высыпания на коже. При переводе в возрасте 6 мес. на адаптированную молочную смесь отмечалось усиление кожных высыпаний, неустойчивый стул. С началом введения прикорма начали возникать эпизоды ангионевротических отеков после употребления куриных яиц, бобовых, рыбы, икры. АтД имел непрерывно рецидивирующий характер течения. С 3 лет беспокоили круглогодичная заложенность носа, эпизоды бронхообструкции на фоне острых респираторных инфекций. С 5 лет отмечалось обострение риноконъюнктивита в весенний и летний период. С 8 лет в период цветения деревьев и злаковых трав беспокоили приступы затрудненного дыхания, которые с 10 лет начали отмечаться круглогодично в количестве 6-7 раз в год. С 11 лет появилось першение, ощущения «кома в горле». В 12 лет - первый эпизод застревания пищи в пищеводе после употребления яблока. В 13 лет - два эпизода застревания пищи пищеводе, с этого же возраста отмечается усиление симптомов дисфагии, снижение массы тела.

Впервые в 14 лет при ЭГДС выявлены признаки ЭоЭ, осложненного стенозом пищевода в нижней трети: отёк, продольная исчерченность, белые налёты, сужение просвета, проходимое для эндоскопа Ø 5,9 мм (EREFS 9 баллов – рис. 25А). При морфологическом исследовании биоптатов СО пищевода обнаружены следующие изменения: пролиферация и гиперплазия клеток базального слоя (степень 1, стадия 2 по шкале EoEHSS), участки расширения межклеточных пространств (степень 2, стадия 1 по шкале EoEHSS), участки поверхностного повреждения эпителия (степень 1, стадия 3 по шкале EoEHSS). Межэпителиальные эозинофилы в количестве до 35 клеток при увеличении микроскопа х400 (степень 2, стадия 2 по шкале EoEHSS). Фиброза собственной пластинки слизистой в пределах исследованного материала не обнаружено (степень поражения 0 по шкале EoEHSS) (рис. 25Б). Выявлена средняя степень белково-энергетической недостаточности (HAZ -1,39, BAZ -2,13). По данным аллергообследования на анализаторе

ImmunoCAP выявлена множественная пищевая, пыльцевая, эпидермальная, бытовая, грибковая сенсибилизация. Назначена элиминационная диета с исключением 6 групп основных аллергенов и продуктов, перекрестно реагирующих с пыльцой причинно-значимых растений, тГКС в дозе 1 мг 2 раза в день и эзомепразол в дозе 20 мг в 2 раза в день.

А)



Б)

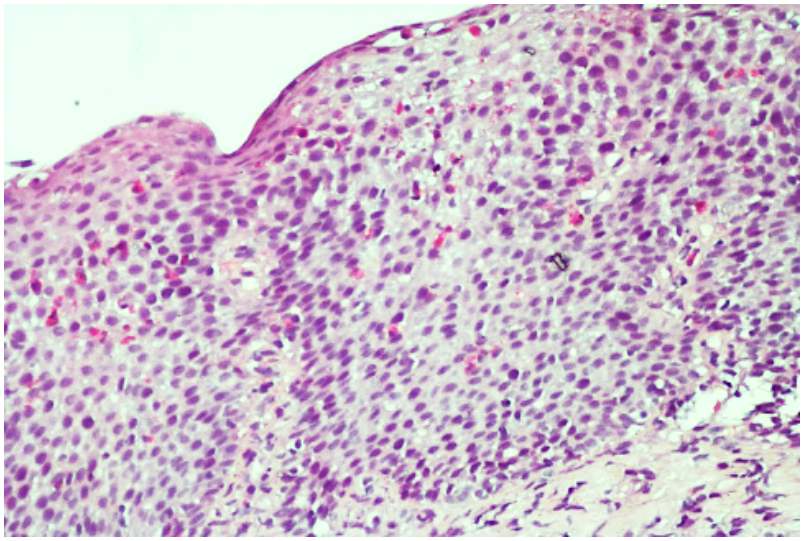


Рис. 25. Мальчик М., 14 лет. Изменения в биоптате слизистой оболочки пищевода при первичной диагностике эозинофильного эзофагита. А – Эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода в нижней трети пищевода. Б – Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода (окраска гематоксилин и эозин).

С учетом наличия белково-энергетической недостаточности и с целью формирования полноценного рациона в качестве нутритивной поддержки было рекомендовано добавить в питание аминокислотную смесь в объеме 400 мл в сутки.

Через 8 нед. после начала лечения по данным ЭГДС: эозинофильный эзофагит с умеренным сужением просвета в средней трети пищевода, проходимым для эндоскопа Ø 9,2 мм (E1R0E1F1S0 – 3 балла): по сравнению с предыдущим исследованием – выраженная положительная динамика (рис. 26А). При морфологическом исследовании биоптатов СО пищевода сохранялась пролиферация клеток базального слоя, очаговое набухание клеток шиповатого слоя. Межэпителиальные эозинофилы единичные (1-2 клетки при увеличении микроскопа х400 (рис. 26Б).

На фоне лечения симптомы дисфагии купировались, отмечалась прибавка массы тела на 2 кг (HAZ 1,36, BAZ-0,74). Пациенту было рекомендовано снизить дозу «вязкого будесонида» до 1 мг в сутки. Однако после проведения контрольной ЭГДС пациент самостоятельно в течение 3 месяцев полностью прекращал употребление АС при продолжении элиминационной диеты. На фоне снижения дозы тГКС и отмены АС отмечалось рецидивирование симптомов дисфагии и снижение массы тела на 1,5 кг (HAZ 1,37, BAZ -1,54), что снова потребовало коррекции терапии и назначения нутритивной поддержки.

Представлен клинический случай пациента с белково-энергетической недостаточностью, развившейся на фоне длительно протекающего эозинофильного воспаления СО пищевода, осложнённого формированием сужения пищеводного просвета. Данное осложнение привело к нарушению пищевого поведения и изменению пищевых привычек вследствие выраженных симптомов дисфагии и эпизодов обтурации пищевода пищевым болюсом. При комплексном лечении с использованием диетотерапии, топической противовоспалительной терапии и аминокислотной смеси

отмечалось быстрое достижение клинической и гистологической ремиссии ЭоЭ с улучшением показателей нутритивного статуса пациента.

А) 

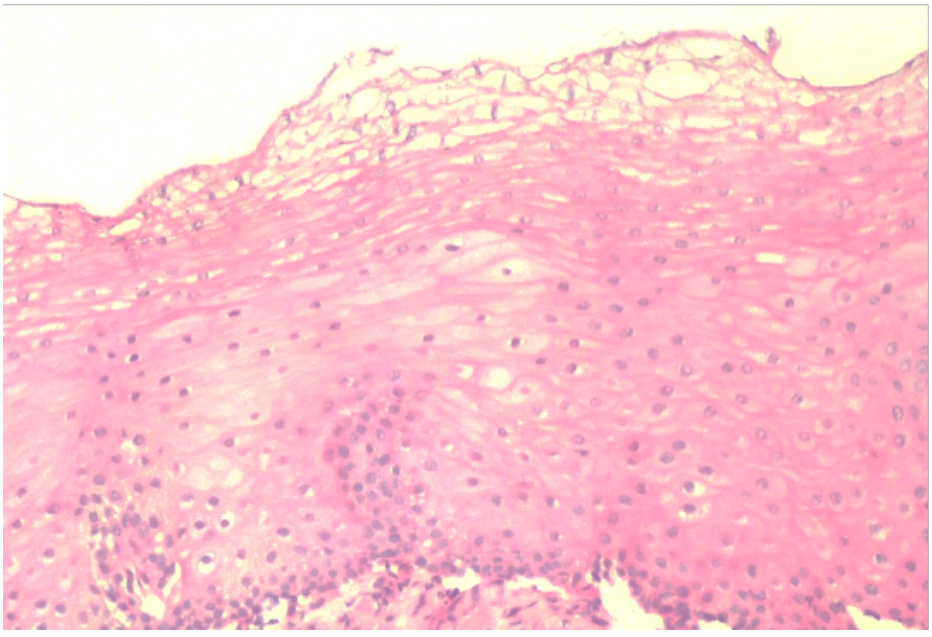
Б) 

Рис. 26. Пациент М., 14 лет. Изменения в слизистой оболочке пищевода через 8 недель после назначения комплексной терапии эозинофильного эзофагита. А – Эндоскопические изменения слизистой оболочки пищевода. Б – Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода. Окраска гематоксилин и эозин.

Таким образом, диетотерапия является эффективной стратегией лечения детей с эозинофильным эзофагитом. Выбор оптимального подхода в отношении диетологического сопровождения пациентов с ЭоЭ должен основываться на комплексной оценке клинической картины, активности заболевания по шкале I-SEE и нутритивного статуса пациента. Применение аминокислотных смесей продемонстрировало высокую эффективность в коррекции нутритивного статуса у детей с ЭоЭ, включая пациентов с тяжелыми формами заболевания, осложненными стенозом пищевода.

Разработанный алгоритм диетотерапии представляет собой структурированный подход к ведению пациентов детского возраста с ЭоЭ и направлен на достижение комплексной цели терапии: контроля воспаления СО пищевода, предотвращения развития осложнений заболевания и поддержания адекватного нутритивного статуса пациентов детского возраста.

ГЛАВА 8. КОМПЛЕКСНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЭОЗИНОФИЛЬНЫМ ЭЗОФАГИТОМ СО СТЕНОЗОМ ПИЩЕВОДА, ВКЛЮЧАЯ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Проведен анализ эффективности различных терапевтических подходов к лечению пациентов со стенозом пищевода (n=10), включая консервативные и хирургические методы лечения. В качестве «первой линии» терапии данным пациентам были назначены ИПП и тГКС (n = 9) в комбинации с элиминационной диетой (n = 10), трем пациентам проводилась дилатация пищевода (n = 3). Решение о том, какой терапевтический подход будет использован и в каком порядке, основывалось на совокупности клинико-лабораторных данных пациентов. Четырем пациентам потребовалось проведение лапароскопической фундопликации с целью коррекции структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера.

8.1. Тактика ведения пациентов со стенозом пищевода на фоне тяжелого течения эозинофильного эзофагита

Протоколы и результаты лечения всех пациентов представлены в табл. 17. Первоначально 7 пациентам в связи с тяжестью ЭоЭ были назначены высокие дозы ИПП и тГКС в комбинации с элиминационной диетой, исключавшей 4 или 6 групп продуктов: молочные и глютенсодержащие продукты, яйца, сою/бобовые, орехи или рыбу/морепродукты. Дилатация пищевода путём бужирования была использована в качестве метода лечения у трёх пациентов. Двум пациентам (№ 6 и 7) вследствие несвоевременно установленной причины сужения просвета пищевода первоначально по месту жительства проводилось только бужирование пищевода, однако через некоторое время симптомы дисфагии рецидивировали. Пациенту 9, ввиду сохраняющейся потребности в измельчении пищи и периодически возникающей рвоты, совместно с медикаментозной терапией проводилось этапное бужирование пищевода каждые 2 недели.

Таблица 17. Протоколы комплексного лечения пациентов со стенозом пищевода.

Пациенты	Методы лечения						Выявленные изменения
	Элиминационная диета	ИПП	тГКС	ГИБТ	Дилатация пищевода	Фундопликация	
Пациент 1 (9 лет 2 мес.)	√	√	√				После извлечения инородного тела из пищевода симптомы дисфагии уменьшились, после начала медикаментозной терапии полностью купировались. Однако эндоскопические и гистологические проявления ЭоЭ при несоблюдении ЭД рецидивировали.
Пациент 2 (12 лет 4 мес.)	√	√	√			√	На фоне консервативной терапии проявления ЭоЭ полностью купировались. После проведения хирургической коррекции ГПОД медикаментозная терапия прекращена на 3 мес., после чего возник рецидив ЭоЭ.
Пациент 3 (17 лет 2 мес.)		√	√				ЭД соблюдалась частично, однако на фоне медикаментозной терапии эндоскопические и гистологические проявления минимальные, сохранялось сужение просвета пищевода.
Пациент 4 (13 лет 11 мес.)	√	√	√				При строгом соблюдении ЭД и медикаментозной терапии жалоб на дисфагию не было, на контрольной ЭГДС – минимальные эндоскопические признаки ЭоЭ, сохранялось сужение пищевода в нижней трети.
Пациент 5 (9 лет 2 мес.)	√	√	√			√	Ребенку проведена коррекция ГПОД, затем начата консервативная терапия ЭоЭ, отмечена положительная динамика со стороны купирования симптомов.
Пациент 6 (17 лет 11 мес.)	√	√	√		√		Стеноз пищевода впервые выявлен в 12 лет, однако диагноз ЭоЭ не был установлен (биопсия СО пищевода не проводилась), проведено бужирование пищевода. Через 3 года жалобы на дисфагию возобновились. Диагноз ЭоЭ установлен в 17 лет при повторной ЭГДС, назначена консервативная терапия.

Таблица 17 (продолжение). Протоколы комплексного лечения пациентов со стенозом пищевода.

Пациенты	Методы лечения						Выявленные изменения
	Элиминационная диета	ИПП	тГКС	ГИБТ	Дилатация пищевода	Фундопликация	
Пациент 7 (5 лет 2 мес.)	√	√	√	√			Первоначально по месту жительства проводилось бужирование пищевода, затем назначена консервативная терапия. На фоне лечения проявления дисфагии купировались. При длительном наблюдении пациента на фоне консервативной терапии ЭоЭ тГКС в комбинации с ЭД и ИПП сохранялось стойкое сужение просвета пищевода и сохранение морфологической активности заболевания. Ввиду неэффективности пациенту была назначена ГИБТ препаратом Дупилумаб.
Пациент 8 (6 лет 7 мес.)		√	√			√	На фоне медикаментозной терапии проявления дисфагии частично купировались, однако сохранялась потребность запивания пищи водой. ЭД не назначалась.
Пациент 9 (2 года 6 мес.)	√	√	√			√	Проводилась комбинированная терапия: ЭД, медикаментозная терапия и бужирование пищевода, отмечалась положительная динамика. Через 6 мес. на фоне курсов бужирования и лекарственной терапии на контрольной ЭГДС отмечалось сужение просвета пищевода. Принято решение об оперативной коррекции ГПОД, после чего отмечается длительная ремиссия заболевания.
Пациент 10 (12 лет)	√	√	√	√		√	На первом этапе проводилась комбинированная терапия высокими дозами тГКС, ИПП в сочетании с диетотерапией (6FED), однако, ввиду ее неэффективности и низкой приверженности пациента к данному лечению, была инициирована биологическая терапия дупилумабом, после чего улучшились не только клинические, эндоскопические и инструментальные проявления ЭоЭ, но и нутритивный статус ребенка.

Динамика баллов по индексу I-SEE во время проведения медикаментозной терапии представлена на рис. 27.

На момент верификации стеноза пищевода медианный балл по индексу I-SEE составлял 15 [12,5;16,75] баллов, диапазон 10-25 баллов. Через 8-12 недель после начала лечения у всех пациентов отмечалась выраженная положительная клиническая динамика - на момент первой контрольной ЭГДС медиана баллов по индексу I-SEE составила 2,5 [1,75; 7,75], диапазон от 0 до 15 баллов.

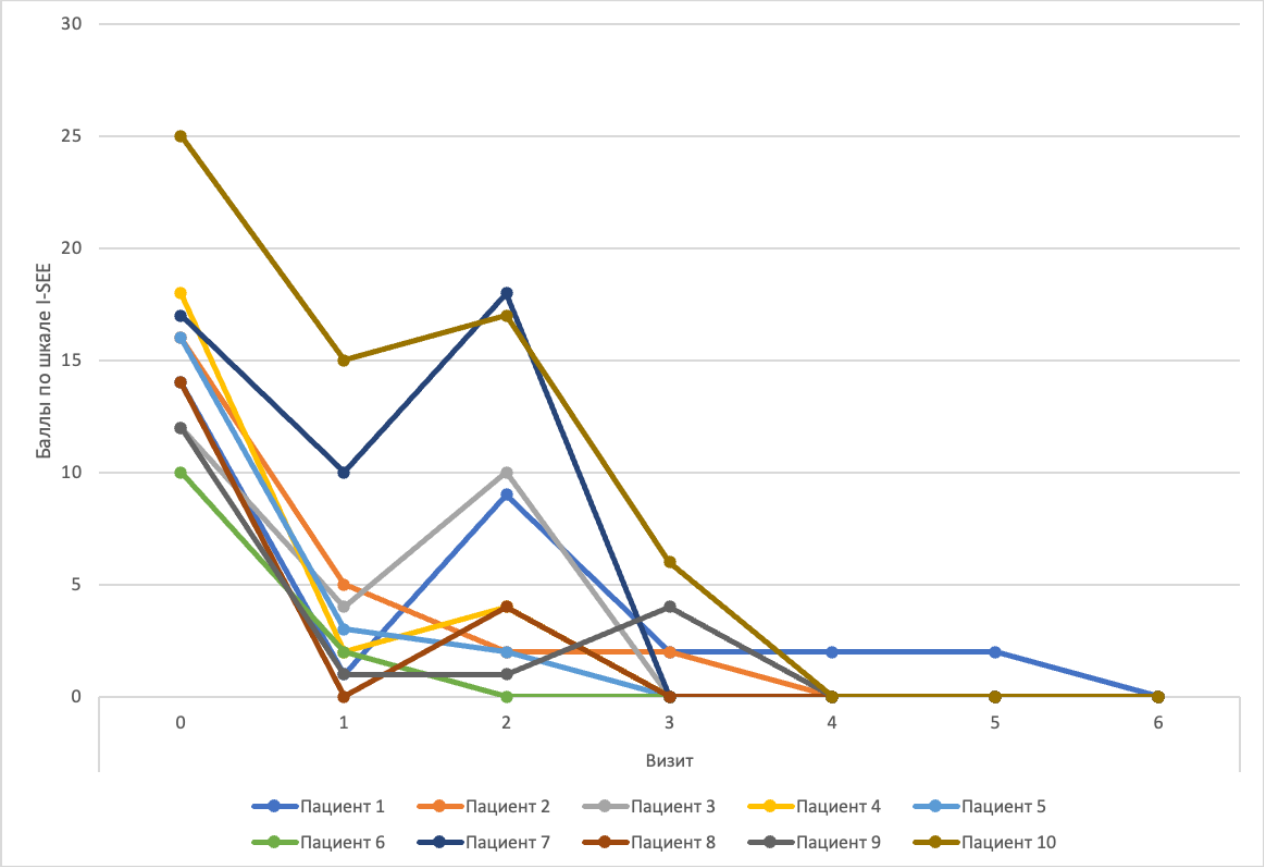


Рис. 27. Динамика баллов по шкале I-SEE у пациентов со стенозом пищевода на фоне проведения медикаментозной терапии эозинофильного эзофагита.

Ко второй контрольной ЭГДС у пациентов № 1, 3, 4, 8, 10 отмечалось некоторое ухудшение совокупности клинических показателей: медиана баллов по индексу I-SEE увеличилась до 4 [2;9,75] баллов, диапазон от 0 до 18

баллов. Анализ причин ухудшения клинико-инструментальных показателей показал, что пациенты 1 и 3 самостоятельно уменьшали или временно прекращали медикаментозную терапию ЭоЭ, у пациентов 4, 8, 10 регулярно присутствовали погрешности в диете.

Пациентам 2, 5, 9 и 10 проводилось хирургическое лечение ГЭР или коррекция ГПОД с помощью фундопликации. Пациентам 2, 9 и 10 оперативное лечение проведено после достижения ремиссии со стороны эндоскопических и морфологических признаков ЭоЭ.

Таким образом, из пациентов со стенозом пищевода всего 2 из 10 пациентов (20%) потребовалась хирургическая дилатация пищевода с помощью курсов бужирования пищевода ввиду отсутствия полноценного разрешения сужения просвета пищевода на фоне консервативной медикаментозной противовоспалительной терапии в комбинации с ЭД.

В то же время, наше наблюдение свидетельствует об обратимости в 70% случаев структурных изменений в стенке пищевода при своевременной и адекватной комбинированной терапии без применения эндоскопической дилатации пищевода у пациентов с развитием стеноза пищевода на фоне ЭоЭ. В то же время, при наличии структурно-функциональных нарушений желудочно-пищеводного сфинктера необходима хирургическая коррекция данного состояния с применением лапароскопической фундопликации для достижения стойкой ремиссии и предотвращения рецидивирования стеноза пищевода.

В качестве демонстрации тяжелого течения ЭоЭ с манифестацией заболевания в раннем возрасте ниже приведен случай пациента с сопутствующей хирургической патологией и не-IgE-опосредованной формой пищевой аллергии к белкам коровьего молока.

8.2. Ведение пациента с применением хирургического лечения в комбинации с консервативной терапией эозинофильного эзофагита

Мальчик Б. поступил в хирургическое торакальное отделение ФГАУ НМИЦ здоровья детей в 2 года 3 месяца с жалобами на рвоту (ребенок

самостоятельно вызывал рвоту) при употреблении плотной и твердой пищи, невозможность полноценного кормления, дефицит массы тела.

Наследственность по аллергическим заболеваниям отягощена: у отца и матери - аллергия к белкам коровьего молока; старший брат (4 года) - здоров.

Ребенок от 2 беременности, 2 срочных родов. Масса при рождении 3250 г., длина тела 53 см. На грудном вскармливании до 1,5 месяцев, далее переведен на молочную смесь. С 3-х месяцев, со слов мамы, начали беспокоить обильные срыгивания, продолжал получать молочную смесь. Прикорм введен с 7 месяцев, при введении молочных продуктов срыгивания усилились.

В возрасте 11 месяцев у ребенка появилась рвота после кормления, которую ребенок вызывал самостоятельно. Рвота сохранялась в течение недели. В возрасте 11 месяцев у ребенка возникла обильная рвота кровью. Госпитализирован в стационар по месту жительства, в экстренном порядке выполнена ЭГДС, заподозрено кровотечение из варикозных вен пищевода, однако в ходе обследования диагноз портальной гипертензии не подтвержден. На фоне проводимой терапии кровотечение купировано, ребенок в стабильном состоянии выписан домой. Через 2 недели после выписки у ребенка вновь возобновились эпизоды рвоты, ребенок был госпитализирован в педиатрическое отделение по месту жительства, где в ходе обследования установлен диагноз «эозинофильный эзофагит», ребенку назначена безмолочная диета, смесь на основе аминокислот, рекомендации родителями в полной мере не выполнялись. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика, однако после употребления молочных продуктов рвота возобновлялась.

В дальнейшем неоднократно находился на стационарном обследовании и лечении, в ходе выполнения ЭГДС выявлена рубцовая стриктура пищевода.

В возрасте 2 года 3 месяца ребенок обследован в хирургическом торакальном отделении ФГАУ "НМИЦ здоровья детей", где был установлен диагноз: Пептический стеноз нижней трети пищевода. Грыжа пищеводного

отверстия диафрагмы. Гастроэзофагеальный рефлюкс. Распространенный эрозивно-язвенный эзофагит в средней и нижней трети пищевода. Первым этапом лечения ребенку начат курс бужирования пищевода по струне, затем ребенок переведен на бужирование пищевода на фоне проведения консервативной антирефлюксной терапии. Последний эпизод рвоты - на фоне погрешности в безмолочной диете.

По данным ЭГДС от 03.10.2022 г. выявлены эндоскопические признаки ЭоЭ в средней и верхней третях пищевода (рис. 28). По данным биопсии пищевода: многочисленные эозинофилы (30-35 клеток на поле зрения при увеличении х400), отмечается их дегрануляция, в подслизистой основе видны лимфоциты и эозинофилы (рис. 29). Консультирован гастроэнтерологом, назначена терапия пероральным вязким будесонидом (OVB).

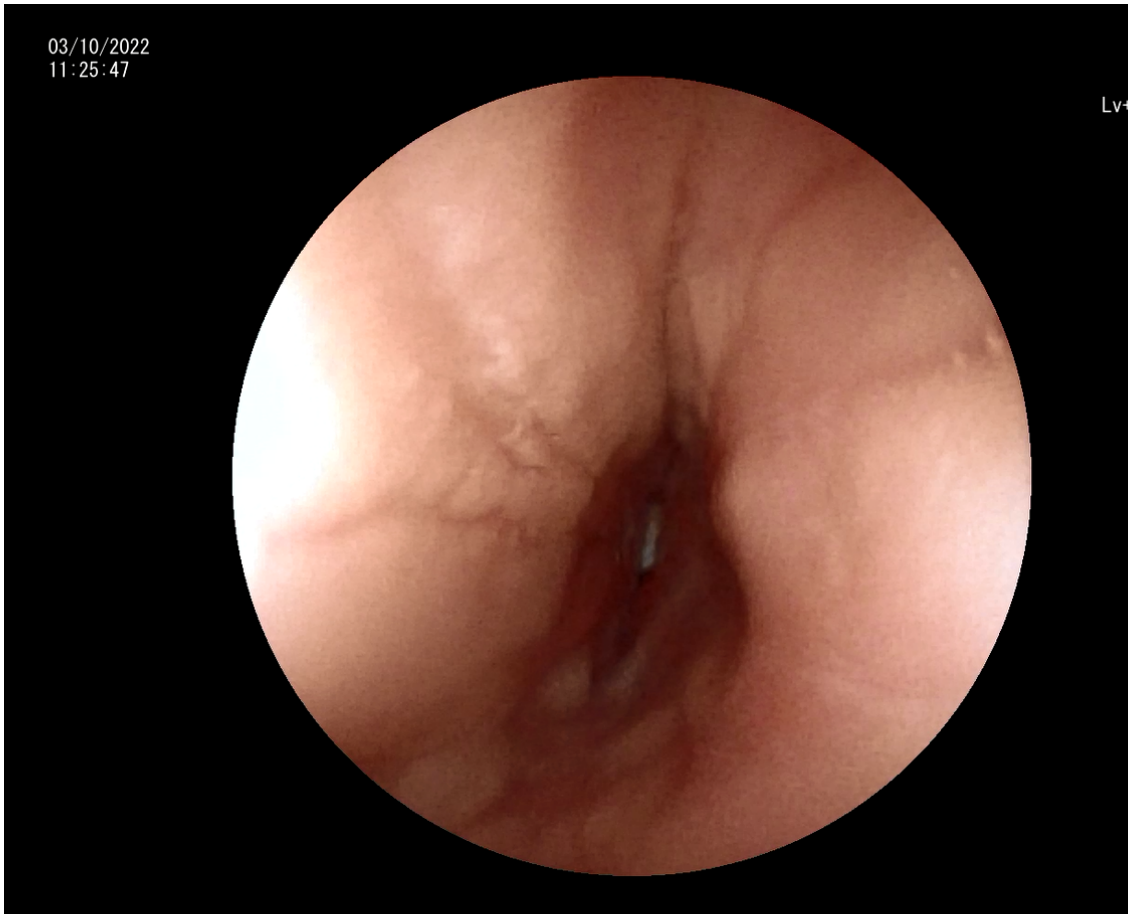


Рис. 28. Мальчик Б., 2 года 3 мес. DSQ – 56 баллов. Эндоскопические изменения слизистой оболочки нижней трети пищевода. EREFS – 8 баллов.

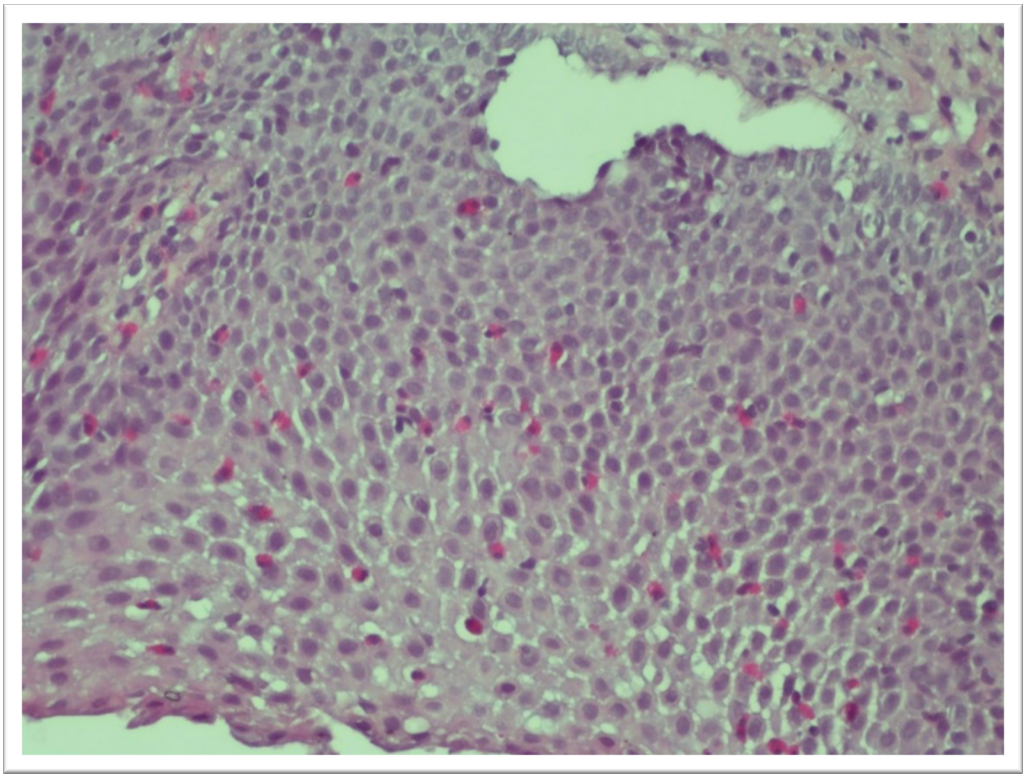


Рис. 29. Мальчик Б., 2 года 3 мес. Морфологические изменения слизистой оболочки пищевода до лечения. Окраска гематоксилин и эозин.

В октябре 2022 года выполнено аллергообследование: к аллергенам белка коровьего молока, казеина, яичного желтка и белка, пшеницы, клейковины сенсибилизации не выявлено.

С октября 2022 по февраль 2023 г. проведен курс бужирования пищевода. Последний сеанс - 13.02.2023 г. (рис. 30).

При употреблении молочных продуктов - погрешности в диете (до февраля 2023 г.) отмечалась рвота. Со слов мамы, за межгоспитальный период отмечались многократные рвоты и боли в животе (до 10 раз в день) после приема вязкой пищи или в виде кусочков. Ребенок ест только гомогенизированную пищу. После употребления яиц в виде омлета рвоты не было. Отмечался однократный эпизод застревания косточки черешни в пищеводе, которая была эндоскопически извлечена из пищевода.

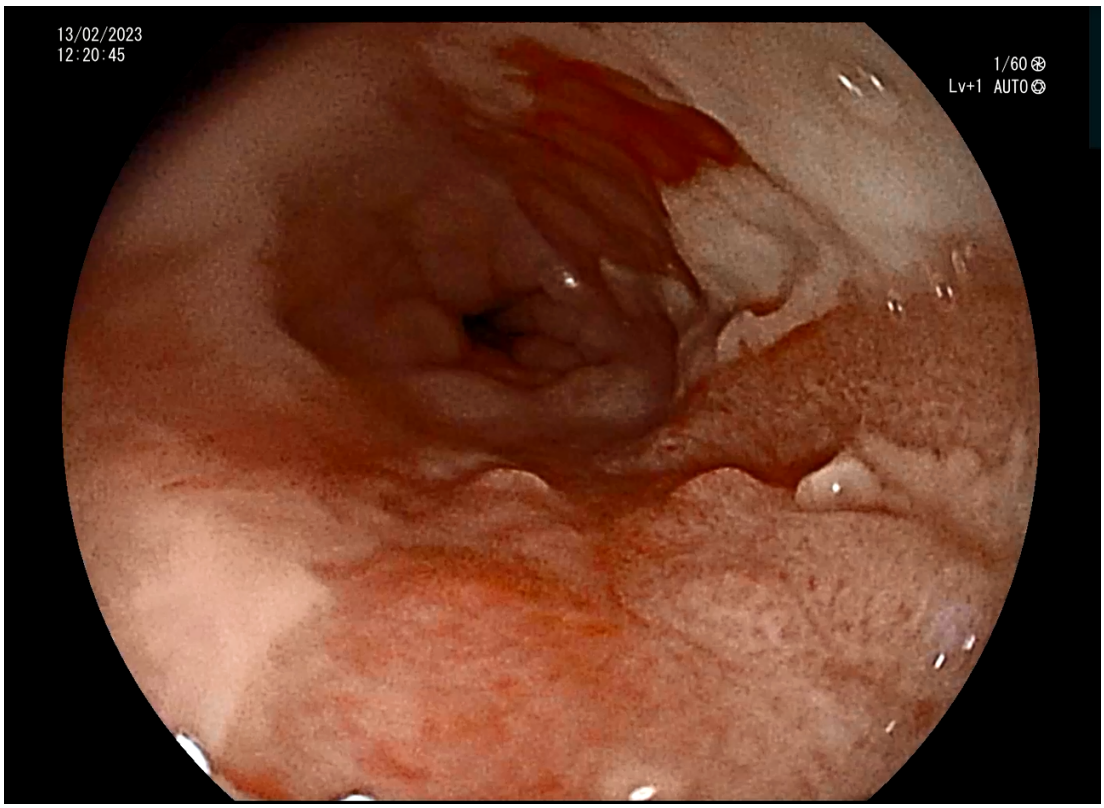


Рис. 30. Мальчик Б., 2 года 6 мес. Язвенно-эрозивный эзофагит в нижней трети пищевода через 4 месяца после начала комбинированного лечения с применением эндоскопического бужирования пищевода, приема ингибиторов протонной помпы, топических глюкокортикостероидов.

В июне 2023 г. ребёнку была выполнена лапароскопическая фундопликация.

При контрольном обследовании 09.2023 г. сужения пищевода не выявлено, отсутствуют признаки рефлюкс-эзофагита и ЭоЭ, фундопликационная манжета состоятельна (рис. 31 А-В). Ребёнок и родители жалоб не предъявляли.

Таким образом, данный клинический случай наглядно демонстрирует, что раннее формирование фибростенотического фенотипа ЭоЭ у ребенка было связано с сочетанием тяжелой не-IgE-опосредованной формы аллергии к белкам коровьего молока в виде рецидивирующих рвот с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, что требовало комплексного подхода с коррекцией

хирургической патологии с применением этапного бужирования пищевода и оперативного лечения с помощью фундопликации в комбинации с противовоспалительной терапией ЭоЭ и элиминационной диетой.

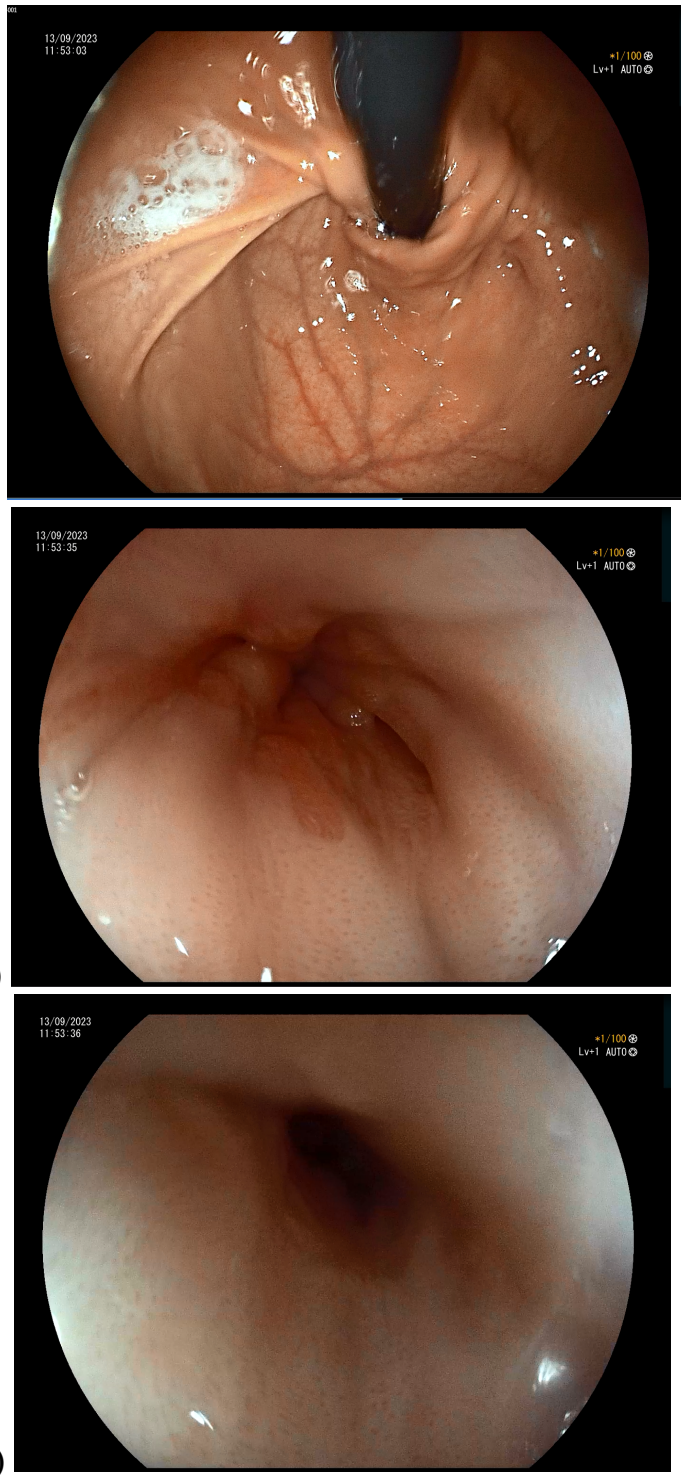


Рис. 31. Мальчик Б., 3 года 4 мес. Изменения слизистой оболочки и пищевода после проведения фундопликации. А - Фундопликационная манжета состоятельна. Б - Нижняя треть пищевода, отсутствие эрозивно-язвенных изменений. В - Нижняя треть пищевода свободно проходима для эндоскопа в 9,3 мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЭоЭ представляет собой хроническое иммуноопосредованное аллергическое заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией СО пищевода, развитием дисфагии и формированием фибростенотических осложнений при отсутствии своевременного лечения. Клинические проявления ЭоЭ широко варьируют в зависимости от возраста пациентов — от неспецифических симптомов у детей младшего возраста до характерных дисфагических проявлений у подростков, а также могут включать серьезные нарушения нутритивного статуса и формирование структурных изменений пищевода. ЭоЭ является потенциально опасным заболеванием с широким спектром коморбидных аллергических состояний, что делает его сложным мультисистемным заболеванием, требующим персонализированного подхода к диагностике и лечению.

Нарушение барьерной функции слизистой оболочки пищевода, активация Т2-воспалительного каскада, дисрегуляция иммунных механизмов и наличие множественных аллергических заболеваний, прежде всего пищевой аллергии, усложняют лечение больных с ЭоЭ и могут приводить к утяжелению течения болезни и заметному ухудшению качества жизни пациентов. Точные данные о различных фенотипах ЭоЭ у детей и персонализированных подходах к их лечению остаются ограниченными, однако их определение является важным фактором для оптимизации ведения детей с этим тяжелым заболеванием. Для решения данной проблемы был проведен подробный анализ педиатрической когорты пациентов с ЭоЭ, уделив особое внимание клинико-лабораторным особенностям различных фенотипов заболевания и эффективности современных терапевтических подходов.

Для достижения поставленных нами задач в исследование было включено 181 ребёнок, направленный на эндоскопическое исследование верхних отделов ЖКТ по разным причинам, из них 78 детей составили основную группу пациентов с ЭоЭ, 25 – с иными причинами эозинофилии СО

пищевода, 78 — с эзофагитом без эозинофилии пищевода. Высокая частота сопутствующих аллергических заболеваний у детей с ЭоЭ (88,4% против 34,6% в группе 2, p<0,001) подтвердила концепцию ЭоЭ как системного Т2-ассоциированного заболевания. Структура аллергической коморбидности включала пищевую аллергию (69,6%), аллергический ринит (62,3%), атопический дерматит (60,9%) и бронхиальную астму (52,2%). Данные результаты свидетельствуют о необходимости комплексного аллергологического обследования всех пациентов с ЭоЭ.

Особое внимание в исследовании было уделено проблеме нарушений нутритивного статуса у детей с ЭоЭ. Дефицит массы тела (BAZ <-2) был выявлен у 37,2% пациентов, низкорослость (HAZ <-2) — у 15,6%, что статистически значимо превышало показатели группы пациентов с эзофагитом без эозинофилии пищевода (15,4% и 10,3% соответственно, p<0,05). Белково-энергетическая недостаточность диагностирована у 32,1% пациентов (n=25), что обосновывает необходимость разработки специализированного алгоритма нутритивной поддержки для детей с ЭоЭ.

Анализ клинических проявлений ЭоЭ продемонстрировал существенные возрастные различия в структуре симптоматики. У детей младшей возрастной группы (1–11 лет) преобладали неспецифические симптомы: боли в животе (70,5%), рвота (26,9%), нарушения пищевого поведения (35,9%), тогда как у детей старшей возрастной группы (12–17 лет) доминировали дисфагические проявления: дисфагия (47,4%), обтурация пищевода пищевым болюсом (12,8%). Статистически значимые различия между возрастными группами были выявлены по показателям индекса дисфагии DSQ (Me 32 балла [28;42] против 18 баллов [5;36], p=0,001), индекса тяжести I-SEE (Me 7 баллов [2;8] против 3 баллов [0;6], p<0,001) и пикового количества эозинофилов в биоптате (Me 38 [18;120] клеток/0,3 мм² против 18 [15;35] клеток/0,3 мм², p=0,045). Точные диагностические алгоритмы, включающие использование валидированных клинических шкал (DSQ, EREFS, I-SEE), комплексную оценку биомаркеров Т2-воспаления и детальный

анализ аллергологического статуса, имеют большое значение для предоставления персонализированных терапевтических рекомендаций и предотвращения развития фибростенотических осложнений у пациентов с ЭоЭ.

Определение уровней сывороточных биомаркеров Т2-воспаления было проведено у всех включенных в исследование детей. Выявлены достоверные различия в концентрациях IL-4, IL-13 и эотаксин-3 у пациентов с ЭоЭ по сравнению с другими Т2-ассоциированными аллергическими заболеваниями, что свидетельствует о специфических иммунологических механизмах развития ЭоЭ.

Ключевое значение в исследовании было отведено изучению факторов риска развития фибростенотических осложнений. Стеноз пищевода развился у 10 (12,8%) из 78 детей с ЭоЭ. Сравнительный анализ позволил идентифицировать предикторы фибростенотического фенотипа: ранний дебют заболевания (Me возраста дебюта 5,7 лет [4,2–11,5] против 10,7 лет [5,3–14,8] у пациентов без стеноза, p=0,012), значительная задержка диагностики (Me 38 месяцев [2,0–64,0] против 9 месяцев [6,0–22,0], p=0,004), преобладание не-IgE-опосредованных форм пищевой аллергии (40,0% против 18,4%, p=0,045) и более выраженные показатели тяжести заболевания (I-SEE Me 16 баллов [10–20] против 6 баллов [2–8], p=0,008; DSQ Me 46,5 баллов [35–56] против 10 баллов [3,5–16], p=0,007). Наличие высокой коморбидности с аллергическими заболеваниями не всегда сочетается с тяжелым течением ЭоЭ, и напротив, тяжелые формы заболевания могут развиваться у пациентов с минимальными проявлениями системной аллергопатологии. Анализ характера иммунологических нарушений показал необходимость комплексного подхода к оценке активности Т2-воспаления с использованием панели биомаркеров для определения индивидуальных особенностей патогенеза ЭоЭ у конкретного пациента.

Особое внимание заслуживает выявленный факт значительного повышения уровня IL-33 у пациентов с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ,

что указывает на ключевую роль аларминов в патогенезе структурных осложнений и может служить прогностическим маркером развития стеноза пищевода.

Сравнительная оценка эффективности различных терапевтических подходов продемонстрировала превосходство биологической терапии дупилумабом над топическими глюкокортикостероидами и комбинированной терапией по всем ключевым показателям эффективности. Морфологическая ремиссия достигнута у 81,8% пациентов при биологической терапии против 66,7-74% при других подходах, при этом дупилумаб обеспечивает стойкую долгосрочную ремиссию без тенденции к рецидивированию.

Особый интерес представляли результаты лечения пациентов с фибростенотическим фенотипом ЭоЭ (n=10). Консервативная противовоспалительная терапия в комбинации с элиминационной диетой обеспечила эффективный контроль заболевания у 8 (80%) пациентов без необходимости эндоскопических вмешательств: медиана индекса I-SEE снижалась с 15 баллов [12,5–16,75] до 2,5 баллов [1,75–7,75] через 8–12 недель лечения. Данные результаты свидетельствуют об обратимости структурных изменений пищевода при своевременной и адекватной противовоспалительной терапии.

Хирургическая дилатация пищевода (бужирование или баллонная дилатация) потребовалась 2 (20%) пациентам с фибростенотическим фенотипом, преимущественно при сочетании с выраженной ГПОД. Процедуры проводились на фоне активной противовоспалительной терапии без серьёзных осложнений (перфорации, кровотечения). У всех пациентов, перенёсших дилатацию, отмечено улучшение показателей дисфагии и эндоскопической картины. У пациентов с сопутствующей ГПОД и выраженным ГЭР, рефрактерным к консервативной терапии, выполнялась хирургическая коррекция гастроэзофагеального рефлюкса (фундопликация). Хирургическое лечение сопутствующей патологии являлось необходимым условием для достижения стойкой длительной ремиссии ЭоЭ и

предотвращения рецидивирования фибростенотических осложнений. Недооценивание роли ГПОД и ГЭР в поддержании хронического воспаления может приводить к неэффективности консервативной терапии и прогрессированию структурных изменений в стенке пищевода.

Важным компонентом комплексной терапии ЭоЭ являлась нутритивная поддержка. Применение аминокислотных смесей у детей с ЭоЭ и белково-энергетической недостаточностью (n=25) продемонстрировало высокую эффективность: через 6 месяцев терапии отмечено статистически значимое улучшение всех антропометрических показателей (WAZ, HAZ, BAZ, $p<0,001$).

Таким образом, в рамках данного исследования впервые в отечественной практике был проведен комплексный анализ клинико-лабораторных фенотипов ЭоЭ у детей с оценкой эффективности современных терапевтических подходов. Полученные результаты, основанные на обследовании 181 ребенка с подозрением на ЭоЭ, из которых у 78 был верифицирован диагноз ЭоЭ, подчеркивают необходимость персонализированного подхода к диагностике и лечению данной патологии. Важно уделить особое внимание стратегии ранней диагностики ЭоЭ, особенно у детей с множественными аллергическими заболеваниями, и привлечь внимание специалистов различного профиля к высокой частоте нутритивных нарушений и риску развития фибростенотических осложнений при данном заболевании.

Тактика ведения пациентов детского возраста с ЭоЭ, включающая стратификацию пациентов по степени тяжести с использованием валидированных клинических инструментов, оценку биомаркеров Т2-воспаления, выбор оптимальной терапевтической стратегии в зависимости от фенотипа заболевания, а также мониторинг и коррекцию нутритивного статуса, позволяют оптимизировать тактику ведения этих пациентов. Это поможет своевременно достичь стойкой клинико-эндоскопической и морфологической ремиссии, предотвращать развитие фибростенотических

осложнений и обеспечивать адекватное физическое развитие детей, что особенно важно для пациентов с тяжелыми формами заболевания. Организация мультидисциплинарного подхода с участием педиатров, гастроэнтерологов, аллергологов-иммунологов, диетологов, дерматологов, детских хирургов, эндоскопистов и патоморфологов обеспечит комплексную медицинскую помощь и улучшит долгосрочные исходы лечения пациентов детского возраста с ЭоЭ.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боровик Т. Э. Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2025. 720 с.

2. Будкина Т. Н. [и др.]. Клинико-морфологические характеристики эозинофильного эзофагита у детей: данные когортного исследования // Педиатрия имени Г. Н. Сперанского. 2023. № 4 (102). С. 63–72.

3. Васюкова О. В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // Ожирение и метаболизм. 2019. № 1 (16). С. 70–73.

4. Вязанкина С. С. [и др.]. Фенотип эозинофильного эзофагита с исходом в стеноз у детей: серия клинических случаев // Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № 3. С. 218–227.

5. Вязанкина С. С. [и др.]. Эффективность различных терапевтических подходов в лечении детей с эозинофильным эзофагитом // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2023. Т. 102. № 6. С. 55–65.

6. Вязанкина С. С., Макарова С. Г. [и др.]. Биомаркеры Т2-воспаления в диагностике и мониторинге эозинофильного эзофагита у детей // Российский аллергологический журнал. 2025. Т. 22. № 2. С. 122–134.

7. Вязанкина С. С., Макарова С. Г. [и др.]. Клинико-анамнестические характеристики и особенности цитокинового профиля у детей с фибростенотическим фенотипом эозинофильного эзофагита // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2025. Т. 104. № 1. С. 61–70.

8. Захарова И. Н. и [др.]. Эозинофильный эзофагит: все еще трудно и редко диагностируемое состояние. Клинический случай // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 1. С. 57-62.

9. Захарова И.Н. и [др.]. Эозинофильный эзофагит у детей: обзор современных рекомендаций на основе разбора клинического случая // Педиатрия. Consilium Medicum. 2024. № 2. С. 152-155.

10. Кайбышева В. О., Федоров Е. Д., Шаповальянц С. Г. Лечение эозинофильного эзофагита: обзор литературы и описание собственных

клинических наблюдений // Российский аллергологический журнал. 2025. № 1 (22). С. 23–43.

11. Клинические рекомендации. Пищевая аллергия [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/994_1 (дата обращения: 20.01.2026).

12. Клинические рекомендации. Эозинофильный эзофагит [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/1000_1 (дата обращения: 12.01.2026).

13. Петеркова В. А. [и др.]. Клинические рекомендации «Ожирение у детей» // Проблемы эндокринологии. 2021. № 5 (67). С. 67–83.

14. Aceves S. S. [и др.]. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids // Allergy. 2010. № 1 (65). С. 109–116.

15. Al-Hussaini A. Savary dilation is safe and effective treatment for esophageal narrowing related to pediatric eosinophilic esophagitis // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2016. № 5 (63). С. 474–480.

16. Amil-Dias J. [и др.]. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis in children: an update from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2024. № 2 (79). С. 394–437.

17. Arias-González L. [и др.]. Fibrous remodeling in eosinophilic esophagitis: clinical facts and pathophysiological uncertainties // International Journal of Molecular Sciences. 2024. № 2 (25). С. 927–927.

18. Assa’ad A. H. [и др.]. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis // Gastroenterology. 2011. № 5 (141). С. 1593–1604.

19. Atwal K. [и др.]. The use of amino acid-based nutritional feeds is effective in the dietary management of pediatric eosinophilic oesophagitis // Immunity, Inflammation and Disease. 2019. № 4 (7). С. 292–303.

20. Bacharier L. B. [и др.]. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma // New England Journal of Medicine. 2021. № 24 (385). С. 2230–2240.

21. Blanchard C. [и др.]. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis // Journal of Clinical Investigation. 2006. № 2 (116). С. 536–547.

22. Burnett D., Persad R., Huynh H. Q. Incidence of pediatric eosinophilic esophagitis and characterization of the stricturing phenotype in Alberta, Canada // JPGN Reports. 2021. № 4 (2). С. e136–e136.

23. Butz B. K. [и др.]. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis // Gastroenterology. 2014. № 2 (147). С. 324–333.

24. Cengiz C. Serum eosinophilic cationic protein is correlated with food impaction and endoscopic severity in eosinophilic esophagitis // Turkish Journal of Gastroenterology. 2019. № 4 (30). С. 345–349.

25. Chahuan J., Lucendo A. J. Dietary treatment for children and adults with eosinophilic esophagitis: which patient and which doctor is it suitable for? // Inflammatory Intestinal Diseases. 2024. № 1 (9). С. 184–198.

26. Chan J. [и др.]. Swallowed topical steroid therapy for eosinophilic oesophagitis in children: practical, evidence-based guidance by the BSPGHAN Eosinophilic Oesophagitis Working Group // BMJ Paediatrics Open. 2024. № 1 (8). С. e002467–e002467.

27. Chehade M. [и др.]. Barriers to timely diagnosis of eosinophilic gastrointestinal diseases // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2024. № 2 (12). С. 302–308.

28. Chehade M. [и др.]. Dupilumab for eosinophilic esophagitis in patients 1 to 11 years of age // New England Journal of Medicine. 2024. № 24 (390). С. 2239–2251.

29. Chehade M. [и др.]. Examining the role of type 2 inflammation in eosinophilic esophagitis // Gastro Hep Advances. 2022. № 5 (1). С. 720–732.

30. Cheng E., Souza R. F., Spechler S. J. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis // American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology. 2012. № 11 (303). С. G1175–G1187.

31. Chuang M.-Y. A. [и др.]. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and meta-analysis // Clinical and Translational Gastroenterology. 2015. № 6 (6). С. e82–e82.

32. Collins M. H. [и др.]. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring // Diseases of the Esophagus. 2017. № 3 (30). С. 1–8.

33. Contreras E. M., Gupta S. K. Steroids in pediatric eosinophilic esophagitis // Gastroenterology Clinics of North America. 2014. № 2 (43). С. 345–356.

34. De Matteis A. [и др.]. Eosinophilic esophagitis in children: clinical findings and diagnostic approach // Current Pediatric Reviews. 2020. № 3 (16). С. 206–214.

35. de Rooij W. E. [и др.]. Effect of amino acid-based formula added to four-food elimination in adult eosinophilic esophagitis patients: a randomized clinical trial // Neurogastroenterology and Motility. 2022. № 7 (34). С. e14291–e14291.

36. Del Pozo V. [и др.]. Expert consensus on the use of systemic glucocorticoids for managing eosinophil-related diseases // Frontiers in Immunology. 2024. № 14 (14). С. 1310211–1310211.

37. Dellon E. S. [и др.]. A clinical severity index for eosinophilic esophagitis: development, consensus, and future directions // Gastroenterology. 2022.

38. Dellon E. S. [и др.]. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis // American Journal of Gastroenterology. 2012. № 10 (107). С. 1503–1511.

39. Dellon E. S. [и др.]. Mepolizumab for treatment of adolescents and adults with eosinophilic oesophagitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial // Gut. 2023. Nº 10 (72). С. 1828–1837.

40. Dellon E. S., Gupta S. K. A conceptual approach to understanding treatment response in eosinophilic esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. Nº 11 (17). С. 2149–2160.

41. Dellon E. S., Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis // Gastroenterology. 2018. Nº 2 (154). С. 319–332.

42. Dhar A. [и др.]. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults // Gut. 2022. Nº 8 (71). С. 1459–1487.

43. Dhar A. [и др.]. Eosinophilic oesophagitis: improving diagnosis and therapy – reducing the burden of repeated endoscopy // Frontline Gastroenterology. 2022. Nº e1 (13). С. e51–e56.

44. Dohil R. [и др.]. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial // Gastroenterology. 2010. Nº 2 (139). С. 418–429.

45. Dsilva A. [и др.]. Distinct roles for thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and IL-33 in experimental eosinophilic esophagitis // Allergy. 2025. Nº 11 (80). С. 3095–3107.

46. Duong L. D. [и др.]. TGFβ1 single-nucleotide polymorphism C-509T alters mucosal cell function in pediatric eosinophilic esophagitis // Mucosal Immunology. 2020. Nº 1 (13). С. 110–117.

47. Erwin E. A. [и др.]. Distinct clinical characteristics of boys and girls with eosinophilic esophagitis // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020. Nº 4 (8). С. 1452–1455.

48. Falk G. W., Pesek R. Pharmacologic management of eosinophilic esophagitis // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2024. Nº 2 (44). С. 245–264.

49. Franciosi J. P. [и др.]. Proton pump inhibitor therapy for eosinophilic esophagitis: history, mechanisms, efficacy, and future directions // Journal of Asthma and Allergy. 2022. № 15 (15). С. 281–302.

50. Główczewski A., Krogulska A. Formulations of topical steroids in eosinophilic esophagitis – current treatment and emerging possibilities // Journal of Clinical Medicine. 2022. № 5 (11). С. 1454–1454.

51. Golekoh M. C. [и др.]. Adrenal insufficiency after chronic swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis // Journal of Pediatrics. 2016. № 2 (170). С. 240–245.

52. Gonsalves N. [и др.]. Gender-specific differences in the molecular signatures of adult eosinophilic oesophagitis // Clinical and Experimental Allergy. 2017. № 7 (47). С. 969–971.

53. Gupta M., Grinman M. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis // Canadian Medical Association Journal. 2024. № 4 (196). С. E121–E128.

54. Gupta S. K. [и др.]. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2015. № 1 (13). С. 66–76.

55. Gutiérrez-Junquera C. [и др.]. The role of proton pump inhibitors in the management of pediatric eosinophilic esophagitis // Frontiers in Pediatrics. 2018. № 6 (6). С. 119–119.

56. Hahn J. W. [и др.]. Global incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: a systematic review and meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023. № 13 (21). С. 3270–3284.

57. Harel S. [и др.]. Adrenal suppression in children treated with oral viscous budesonide for eosinophilic esophagitis // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015. № 3 (61). С. 190–193.

58. Hill D. A. [и др.]. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march // Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018. № 5 (6). С. 1528–1533.

59. Hirano I. [et al.]. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system // Gut. 2013. 62(4):489–495.

60. Hirano I., Aceves S. S. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis // Gastroenterology Clinics of North America. 2014. № 2 (43). С. 297–316.

61. Hiremath G. [и др.]. Race and gender influences the presentation of eosinophilic esophagitis // Dysphagia. 2023. № 6 (38). С. 1511–1518.

62. Hoffmann N. V., Keeley K., Wechsler J. B. Esophageal distensibility defines fibrostenotic severity in pediatric eosinophilic esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2023. № 5 (21). С. 1188–1197.

63. Hommeida S. [и др.]. Assessing the incidence trend and characteristics of eosinophilic esophagitis in children in Olmsted County, Minnesota // Diseases of the Esophagus. 2018. № 12 (31). С. doy062–doy062.

64. Hong J. S. [и др.]. Eosinophilic esophagitis complicated by an esophageal stricture in a 15-month-old child // Case Reports in Pediatrics. 2025. № 1 (2025). С. 6685350–6685350.

65. Hudgens S. [и др.]. Psychometric validation of the Dysphagia Symptom Questionnaire in patients with eosinophilic esophagitis treated with budesonide oral suspension // Journal of Patient-Reported Outcomes. 2017. № 1 (1). С. 3–3.

66. Iuliano S. [и др.]. Eosinophilic esophagitis in pediatric age, state of the art and review of the literature // Acta Biomedica. 2018. № 8-S (89). С. 20–26.

67. Jensen E. T. [и др.]. Longitudinal growth outcomes following first-line treatment for pediatric patients with eosinophilic esophagitis // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019. № 1 (68). С. 50–55.

68. Jutel M. [и др.]. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: an EAACI position paper // Allergy. 2024. № 1 (79). С. 269–273.

69. Kagalwalla A. F. [и др.]. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006. № 9 (4). С. 1097–1102.

70. Kagalwalla A. F. [и др.]. Efficacy of a four-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017. № 11 (15). С. 1698–1707.

71. Kagalwalla A. F. [и др.]. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2011. № 2 (53). С. 145–149.

72. Kennedy K. V. [и др.]. Esophageal remodeling correlates with eating behaviors in pediatric eosinophilic esophagitis // American Journal of Gastroenterology. 2024. № 6 (119). С. 1167–1176.

73. Ketchem C. J., Starling A. S. Insights into the natural history and disease course of eosinophilic esophagitis // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2025. № 2 (135). С. 155–161.

74. Konikoff M. R. [и др.]. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis // Gastroenterology. 2006. № 5 (131). С. 1381–1391.

75. Koutlas N. T., Dellon E. S. Progression from an inflammatory to a fibrostenotic phenotype in eosinophilic esophagitis // Case Reports in Gastroenterology. 2017. № 2 (11). С. 382–388.

76. Kumar S. [и др.]. Eosinophilic esophagitis: current status and future directions // Pediatric Research. 2020. № 3 (88). С. 345–347.

77. Laserna-Mendieta E. J. [и др.]. Efficacy of proton pump inhibitor therapy for eosinophilic oesophagitis in 630 patients: results from the EoE CONNECT registry // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2020. № 5 (52). С. 798–807.

78. Leung R. [и др.]. Temporal trend of incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in Asia: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Gastroenterology. 2025. № 2 (120). С. 320–331.

79. Lipowska A. M., Kavitt R. T. Current diagnostic and treatment strategies for eosinophilic esophagitis // Gastroenterology and Hepatology. 2017. № 9 (13). С. 527–535.

80. Loizou D. [и др.]. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis // PLOS ONE. 2015. № 3 (10). С. e0113483–e0113483.

81. Lucendo A. J. [и др.]. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2016. № 1 (14). С. 13–22.

82. Lucendo A. J. [и др.]. Proton pump inhibitors for inducing and maintaining remission in eosinophilic esophagitis: an updated systematic review and meta-analysis // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2025. № 12 (23). С. 2115–2127.

83. Lucendo A. J., Molina-Infante J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis: chances and limitations in the clinical practice // Expert Review of Gastroenterology and Hepatology. 2020. № 10 (14). С. 941–952.

84. Lucendo A. J., Molina-Infante J. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: risks, benefits, and when to do it // Current Opinion in Gastroenterology. 2018. № 4 (34). С. 226–232.

85. Marulo S. [и др.]. Non-invasive biomarkers for eosinophilic esophagitis: latest developments and future directions // Journal of Clinical Medicine. 2025. № 23 (14). С. 8576–8576.

86. Miehlke S. [и др.]. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis // Gut. 2016. № 3 (65). С. 390–399.

87. Moawad F. J. [и др.]. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2013. Nº 6 (38). С. 713–720.

88. Molina-Infante J. [и др.]. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: the 2–4–6 study // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. Nº 5 (141). С. 1365–1372.

89. Mona R., Hruz P. Epidemiology of eosinophilic esophagitis: really a novel and evolving disease? // Inflammatory Intestinal Diseases. 2025. Nº 1 (10). С. 34–40.

90. Murali A. R. [и др.]. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials // Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2015. Nº 6 (31). С. 1111–1119.

91. Murrell D. F. [и др.]. Study design of a phase 2/3 randomized controlled trial of dupilumab in adults with bullous pemphigoid: LIBERTY-BP ADEPT // Advances in Therapy. 2024. Nº 7 (41). С. 2991–3002.

92. Nader L. S. [и др.]. High prevalence of response to proton pump inhibitor treatment in children and adolescents with eosinophilic esophagitis in southern Brazil // Frontiers in Allergy. 2024. Nº 5 (5). С. 1346843–1346843.

93. Navarro P. [и др.]. Determinant factors for first-line treatment choice and effectiveness in pediatric eosinophilic esophagitis: an analysis of the EUREOS EoE CONNECT registry // European Journal of Pediatrics. 2024. Nº 8 (183). С. 3567–3578.

94. Nennstiel S., Schlag C. Treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids // World Journal of Gastroenterology. 2020. Nº 36 (26). С. 5395–5407.

95. O'Shea K. M. [и др.]. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis // Gastroenterology. 2018. Nº 2 (154). С. 333–345.

96. O'Sullivan D. [и др.]. Eosinophilic esophagitis: does age matter? // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2024. Nº 6 (78). С. 1329–1336.

97. Oliva S. [и др.]; ESPGHAN EGID Working Group. Characterization of eosinophilic esophagitis from the European Pediatric Eosinophilic Esophagitis Registry (pEEr) of ESPGHAN // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2022. № 3 (75). С. 325–333.

98. Oliva S. [и др.]. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: a clinical practice guideline // Italian Journal of Pediatrics. 2025. № 1 (51). С. 242–242.

99. Park J. Y. [и др.]. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3 expression in the proximal esophagus of children with esophageal eosinophilia // PLOS ONE. 2014. № 7 (9). С. e101391–e101391.

100. Philla K. Q. [и др.]. Swallowed glucocorticoid therapy for eosinophilic esophagitis in children does not suppress adrenal function // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. 2015. № 10 (28). С. 1101–1106.

101. Ramanan S. P. [и др.]. Eosinophilic esophagitis: the role of steroids and the dose, duration, and delivery of steroid therapy // Cureus. 2024. № 4 (16). С. e58343–e58343.

102. Raymenants K. [и др.]. The effectiveness of budesonide once daily as maintenance treatment of eosinophilic esophagitis // Journal of Clinical Gastroenterology. 2026. № 2 (60). С. 136–142.

103. Richter J. E. Endoscopic treatment of eosinophilic esophagitis // Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America. 2018. № 1 (28). С. 97–110.

104. Roberts S. E. [и др.]. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis across Europe: a systematic review and meta-analysis // United European Gastroenterology Journal. 2024. № 1 (12). С. 89–102.

105. Rochman M. [и др.]. Epithelial origin of eosinophilic esophagitis // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018. № 1 (142). С. 10–23.

106. Rothenberg M. E. [и др.]. Efficacy and safety of dupilumab up to 52 weeks in adults and adolescents with eosinophilic oesophagitis (LIBERTY EoE TREET study): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2023. № 11 (8). С. 990–1004.

107. Ruffner M. A., Cianferoni A. Phenotypes and endotypes in eosinophilic esophagitis // Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 2020. Nº 3 (124). C. 233–239.

108. Ryan M. A., Ermarth A. Inflammatory causes of dysphagia in children // Otolaryngologic Clinics of North America. 2024. Nº 4 (57). C. 669–684.

109. Samanta A. [и др.]. Eosinophilic esophagitis in children: a cross-sectional study from a tertiary care center // JGH Open. 2023. Nº 1 (8). C. e13024–e13024.

110. Sawas T. [и др.]. Systematic review with meta-analysis: pharmacological interventions for eosinophilic oesophagitis // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2015. Nº 7 (41). C. 797–806.

111. Schaefer E. T. [и др.]. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children // Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2008. Nº 2 (6). C. 165–173.

112. Schoepfer A. M. [и др.]. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner // Gastroenterology. 2013. Nº 6 (145). C. 1230–1236.

113. Schoepfer A. M., Safroneeva E. Pharmacologic treatment of eosinophilic esophagitis: efficacious, likely efficacious, and failed drugs // Inflammatory Intestinal Diseases. 2024. Nº 1 (9). C. 199–209.

114. Shah N. [и др.]. Managing eosinophilic esophagitis: challenges and solutions // Clinical and Experimental Gastroenterology. 2016. Nº 9 (9). C. 281–290.

115. Shaheen N. J. [и др.]. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course // Diseases of the Esophagus. 2018. Nº 8 (31). C. 1–15.

116. Soon I. S. [и др.]. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2013. Nº 1 (57). C. 72–80.

117. Spennacchio A. [и др.]. Mucoadhesive budesonide solution for the treatment of pediatric eosinophilic esophagitis // Pharmaceuticals. 2024. № 5 (17). С. 550–550.

118. Spergel J. M. [и др.]. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012. № 2 (129). С. 456–463.

119. Straumann A. [и др.]. Idiopathische, eosinophile Oesophagitis: eine häufig verkannte Krankheit mit typischer Klinik und diskretem endoskopischem Bild // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. 1994. № 33 (124). С. 1419–1429.

120. Syverson E. P., Rubinstein E. Real world experience with dupilumab in eosinophilic esophagitis in children and young adults at a tertiary care pediatric medical center // JPGN Reports. 2022. № 2 (3). С. e180–e180.

121. Tan N. Di [и др.]. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis // Journal of Digestive Diseases. 2015. № 4 (16). С. 431–442.

122. Travers J. [и др.]. IL-33 is induced in undifferentiated, non-dividing esophageal epithelial cells in eosinophilic esophagitis // Scientific Reports. 2017. № 1 (7). С. 17563–17563.

123. Tsai S. Y. [и др.]. Evaluation of dupilumab on the disease burden in children and adolescents with atopic dermatitis: a population-based cohort study // Allergy. 2024. № 10 (79). С. 2748–2758.

124. Uchida A. M. [и др.]. Human differentiated eosinophils release IL-13 in response to IL-33 stimulation // Frontiers in Immunology. 2022. № 13 (13). С. 946643–946643.

125. Visaggi P. [и др.]. Non-invasive and minimally invasive biomarkers for the management of eosinophilic esophagitis beyond peak eosinophil counts: filling the gap in clinical practice // Diagnostics. 2023. № 17 (13). С. 2806–2806.

126. Votto M. [и др.]. A practical update on pediatric eosinophilic esophagitis // Children. 2023. № 10 (10). С. 1620–1620.

127. Votto M. [и др.]. Diet therapy in eosinophilic esophagitis: focus on a personalized approach // Frontiers in Pediatrics. 2022. № 9 (9). С. 820192–820192.

128. Votto M. [и др.]. Malnutrition in eosinophilic gastrointestinal disorders // Nutrients. 2020. № 1 (13). С. 128–128.

129. Votto M. [и др.]. Non-invasive biomarkers of eosinophilic esophagitis // Acta Biomedica. 2021. № S7 (92). С. e2021530–e2021530.

130. Wang R. [и др.]. Assessing adherence and barriers to long-term elimination diet therapy in adults with eosinophilic esophagitis // Digestive Diseases and Sciences. 2018. № 7 (63). С. 1756–1762.

131. Warners M. J. [и др.]. Elemental diet decreases inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic oesophagitis patients // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2017. № 6 (45). С. 777–787.

132. Warners M. J. [и др.]. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort // American Journal of Gastroenterology. 2018. № 6 (113). С. 836–844.

133. Wechsler J. B. [и др.]. Elimination diets in the management of eosinophilic esophagitis // Journal of Asthma and Allergy. 2014. № 7 (7). С. 85–94.

134. WHO AnthroPlus for personal computers. Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: World Health Organization. 2009. URL: https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years (дата обращения: 20.01.2026).

135. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age // Acta Paediatrica. 2006. Suppl. 450. С. 76–85.

136. Wierzbicka A., Ukleja A. Update on the management of eosinophilic esophagitis in adult patients // Exploration of Asthma and Allergy. 2025. № 1 (3). С. 100998–100998.

137. Wolf W. A. [и др.]. Association between body mass index and clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis // Digestive Diseases and Sciences. 2017. № 1 (62). С. 143–149.

138. Wong J. [и др.]. Efficacy of dairy free diet and six-food elimination diet as initial therapy for pediatric eosinophilic esophagitis: a retrospective single-center study // Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. 2020. № 1 (23). С. 79–88.

139. Yosipovitch G. [и др.]. Dupilumab in patients with prurigo nodularis: two randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trials // Nature Medicine. 2023. № 5 (29). С. 1180–1190.

140. Young E., Philpott H. Pathophysiology of dysphagia in eosinophilic esophagitis: causes, consequences, and management // Digestive Diseases and Sciences. 2022. № 4 (67). С. 1101–1115.

141. Yousef E., Korotkaya Y., Simpson A. B. Eosinophilic esophagitis in children: updates and practical aspects of management for allergists in a non-tertiary care private practice setup // Allergy and Asthma Proceedings. 2022. № 1 (43). С. 5–11.

142. Zamora-Sifuentes J. L. [и др.]. Incidence and characteristics of pediatric eosinophilic esophagitis: a Midwestern state analysis // Children. 2025. № 2 (12). С. 248–248.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Опросник для оценки выраженности дисфагии

(The Dysphagia Symptom Questionnaire)

Вопрос	Вариант ответа	Оценка
1. После пробуждения сегодня утром Вы ели твердую пищу	Да Нет	- -
2. После пробуждения сегодня утром Вы замечали, что пища медленно проходила вниз или застревала в горле или в груди?	Нет Да	0 2
3. В самом трудном случае при проглатывании пищи сегодня (в течение последних 24 часов) Вам приходилось что-либо делать, чтобы пища прошла вниз или чтобы Вам стало легче?	Нет, улучшение или исчезновение симптомов произошло само по себе Да, мне пришлось пить жидкость, чтобы стало легче Да, мне пришлось кашлять и (или) натужиться, чтобы стало легче Да, мне становилось легче только после рвоты Да, мне пришлось обратиться за медицинской помощью, чтобы стало легче	0 1 2 3 4
4.Следующий вопрос касается выраженности боли, которую Вы испытывали при глотании пищи. Опишите самую сильную боль, которую Вы испытывали сегодня при глотании пищи?	Боли не было Слабая Умеренная Сильная Очень сильная	0 1 2 3 4

Ключ (интерпретация):
Пациенты отмечают симптомы дисфагии за предшествующие 24 часа, отвечая на вопросы. Пациенты, ответившие «Да» на вопросы 1 и 2, переходят к вопросу 3. Вопрос 4 является отдельным пунктом (не учитывается при расчете суммарного балла шкалы). Максимальный балл шкалы составляет 84. Для расчета балла необходимо как минимум 8 заполнений опросника в течение 14 дней; средний показатель за день умножается на 14.

Формула для расчета балла опросника DSQ: [(Сумма баллов для вопросов 2 и 3) x 14] / количество заполнений опросника. Диапазон шкалы – от 0 до 84 баллов. Больший балл соответствует большей выраженности дисфагии. 0 соответствует отсутствию дисфагии. 84 соответствует частой тяжелой дисфагии.
Пояснения: например, пациент заполнил опросник 10 раз за последние 14 дней. Для расчета можно поступить двумя способами.
Первый способ – необходимо суммировать баллы для ответов на вопросы 2 и 3 за все 10 заполнений, умножить эту сумму на 14, а полученный результат разделить на 10.
Второй способ – рассчитать среднее значение сумм для вопросов 2 и 3 за 10 заполнений, затем умножить это значение на 14.

Приложение 2.

Эндоскопическая шкала EREFS при оценке эозинофильного эзофагита.

Описание	Баллы
Отек (Edema)	
сосудистый рисунок четкий	0
слабая (снижение четкости сосудистого рисунка)	1
сильная (отсутствие сосудистого рисунка)	2
Кольца (Rings)	
кольцевидные сужения отсутствуют	0
слабая (тонкие формирующиеся циркулярные кольца при растяжении пищевода при инсуффляции)	1
умеренная (четкие циркулярные кольца, не препятствующие проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)	2
сильная (четкие циркулярные кольца, препятствующие свободному проведению стандартного взрослого эндоскопа диаметром 8,5-9мм)	3
Экссудат (Exudates)	
экссудат отсутствует	0
слабая (белый налет, покрывающий <10% поверхности пищевода)	1
сильная (белый налет, покрывающий ≥10% поверхности пищевода)	2
Борозды (Furrows)	
борозды (вертикальные линии) отсутствуют	0
слабая (вертикальные линии без видимого углубления)	1
сильная (вертикальные линии с выраженным углублением	2

(вдавлением) в слизистую оболочку)	
Стриктуры (Strictures)	
отсутствуют	0
присутствуют	1

Приложение 3.

Шкала гистологических признаков эозинофильного эзофагита EoEHSS.

Гистологический признак	Grade 0 (норма)	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Эозинофильная инфильтрация (EI)	0 эозинофилов/ HPF	1-14 эозинофилов/ HPF	15-60 эозинофилов/HPF	>60 эозинофилов/HPF
Гиперплазия базальной зоны (BZH)	≤15% от общей толщины эпителия	16-33% от общей толщины эпителия	34-66% от общей толщины эпителия	>66% от общей толщины эпителия
Эозинофильные абсцессы (EA)	Отсутствие	1-4 эозинофила в плотном скоплении	5-20 эозинофилов в плотном скоплении	>20 эозинофилов в плотной массе
Поверхностное наслоение эозинофилов (SL)	Отсутствие	1-4 эозинофила в линейном выстилании	5-10 эозинофилов в линейном выстилании	>10 эозинофилов в линейном выстилании
Расширенные межклеточные пространства (DIS)	Отсутствие видимых расширенных пространств	Минимальное расширение с видимыми межклеточными мостиками	Умеренное расширение с легко выявляемыми мостиками	Выраженное расширение с хорошо различимыми мостиками
Изменение поверхностного эпителия (SEA)	Нормальная окраска поверхностного эпителия	Слабое усиление красной окраски поверхностных клеток	Умеренное усиление красной окраски с/без интраэпителиальных эозинофилов	Выраженное усиление темно-красной окраски
Дискератотические эпителиальные клетки (DEC)	Отсутствие	Единичные клетки с эозинофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами	Несколько дискератотических клеток	Множество дискератотических клеток
Фиброз lamina propria (LPF)	Тонкие волокна соединительной ткани	Утолщенные волокна, не превышающие диаметр ядра базальной клетки	Волокна примерно равны диаметру ядра базальной клетки	Волокна превышают диаметр ядра базальной клетки

Приложение 4.

Индекс тяжести эозинофильного эзофагита (I-SEE).

Баллы	1 балл	2 балла	4 балла	15 баллов
Симптомы и осложнения				
Симптомы	Еженедельно	Ежедневно	Много раз за день или нарушают социальную активность	-
Осложнения	-	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты старше 18 лет)	Вклинение пищи в пищевод с обращением в экстренным обращением за медицинской помощью (пациенты младше 18 лет) Госпитализация в связи с ЭоЭ	Перфорация пищевода Отставание в росте, дефицит массы тела Рефрактерное течение ЭоЭ, необходимость прибегать к элементной диете, системным кортикостероидам, терапии иммуномодуляторами
Характеристики активности воспаления				
Эндоскопические особенности (отек, борозды, экссудат)	Локализованные	Диффузные	-	-
Гистологические особенности	15-60 эозинофилов в поле зрения микроскопа	Более 60 эозинофилов в поле зрения микроскопа	-	-

	высокого разрешения	высокого разрешения		
Характеристики подслизистого фиброза				
Эндоскопические особенности (кольца, стриктуры)	Легко проходимы для эндоскопа	Присутствуют, требуют дилатации или расширяются при затрудненном прохождении эндоскопа	-	Стандартный эндоскоп не проходит, повторяющиеся дилатации в возрасте старше 18 лет или хотя бы 1 дилатация в возрасте менее 18

Ключ (интерпретация): неактивный ЭоЭ: менее 1 балла, легкая степень: 0–6 баллов, средняя: 7-14 баллов, высокая: более 15 баллов.

Пояснения: Данная таблица заполняется на каждом визите пациента и оценивает клинико-морфологическую активность заболевания.