

**Что нового в лечении
эозинофильного эзофагита?
Обсуждение практических примеров**

Отказ от ответственности

- Докладчики могут упоминать не одобренные препараты или не одобренные способы применения одобренных препаратов. Это может отражать их статус одобрения в одной или нескольких юрисдикциях
- USF Health и компания touchIME проинформировали докладчиков о необходимости раскрывать информацию об упоминаемом ими не одобренном или не соответствующем показаниям применению препаратов
- Упоминание не одобренных препаратов или не одобренного применения одобренных препаратов в рамках мероприятий USF Health и touchIME не означает, что они одобрены USF Health и компанией touchIME
- USF Health и touchIME не несут ответственности за ошибки и опечатки

Изучение патофизиологии и клинических проявлений эозинофильного эзофагита (ЭоЭ)

Д-р Стюарт Карр

Snö Asthma & Allergy, Абу-Даби,
Объединенные Арабские Эмираты



Перинатальные факторы и риски ЭоЭ

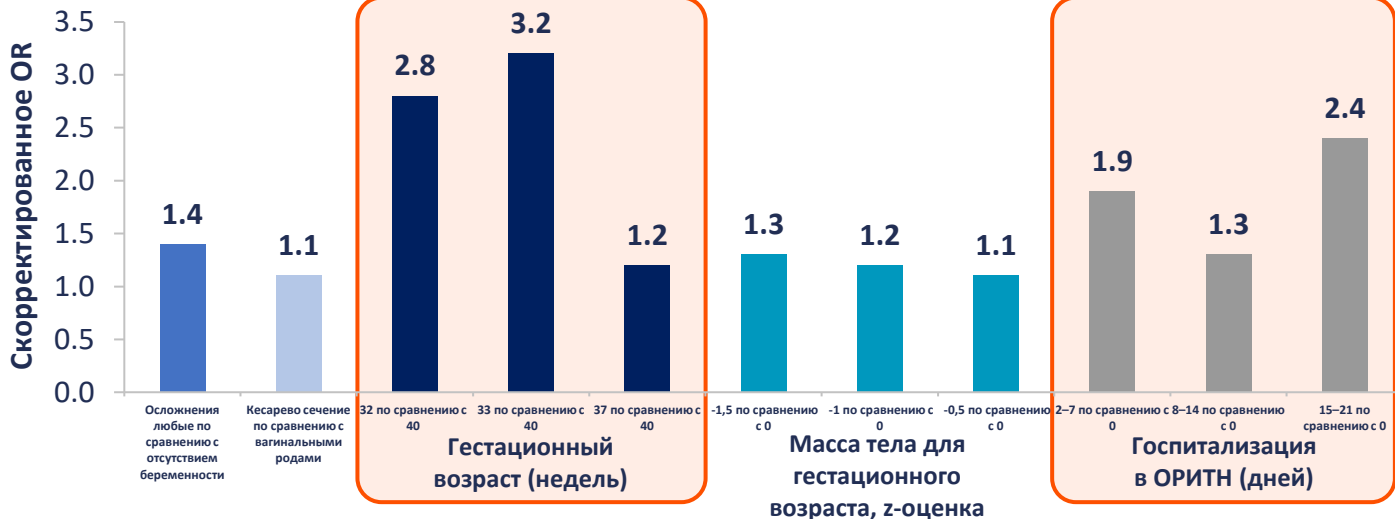


Исследования «случай — контроль» населения и реестров в Дании, включая всех педиатрических пациентов с диагнозом ЭоЭ 1997–2018 года рождения



n=393 случая ЭоЭ, n=3 659 контрольных случаев (после исключения в виду отсутствия данных)

Связь перинатальных факторов с развитием ЭоЭ



Перинатальные факторы, особенно преждевременные роды и госпитализация в ОРИТН, связаны с риском развития ЭоЭ

Загрязнение питьевой воды металлами и ЭоЭ

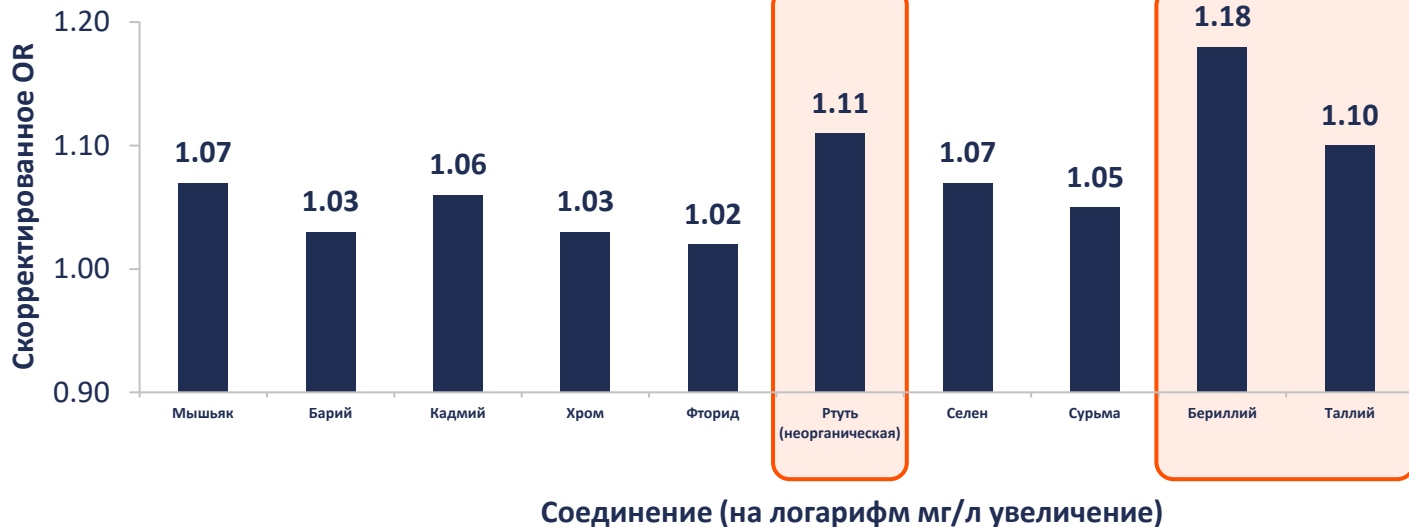


Исследование «случай — контроль» в базе данных патологий биопсии пищевода в США



n=29 560 случаев ЭоЭ, n=587 826 контрольных точек

Связь загрязнения питьевой воды металлами* с заболеванием ЭоЭ



Данные демонстрируют наличие связи между содержанием некоторых металлов* в питьевой воде и заболеванием ЭоЭ, а именно таллия, неорганической ртути и бериллия

*Возникшее в процессах производства, добычи и очистки.

ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; OR: отношение шансов.

Siebrasse A, et al. Представлено: DDW 2022, виртуально/Сан Диего, Калифорния. 21–24 мая 2022 г. Плакат Su1191.

ЭоЭ и другие воспалительные заболевания 2-го типа

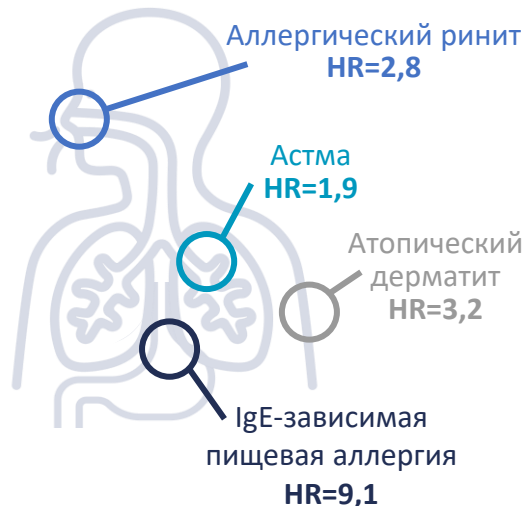
Сопутствующие заболевания преобладают у детей и взрослых пациентов с ЭоЭ¹

Сопутствующие заболевания у пациентов с ЭоЭ



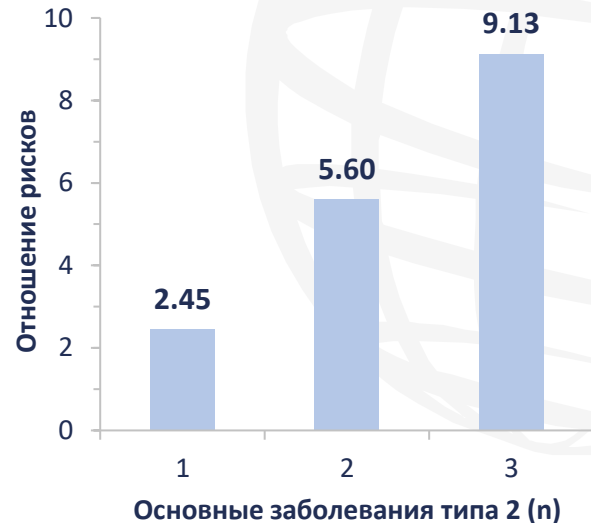
Первичные заболевания 2-го типа повышают вероятность вторичного диагноза ЭоЭ²

Вероятность вторичного диагноза ЭоЭ у пациентов с первичным заболеванием 2 типа



Частота диагностирования ЭоЭ выше у лиц с ≥ 1 сопутствующим аллергическим заболеванием²

Отношение диагнозов ЭоЭ к количеству первичных аллергических заболеваний



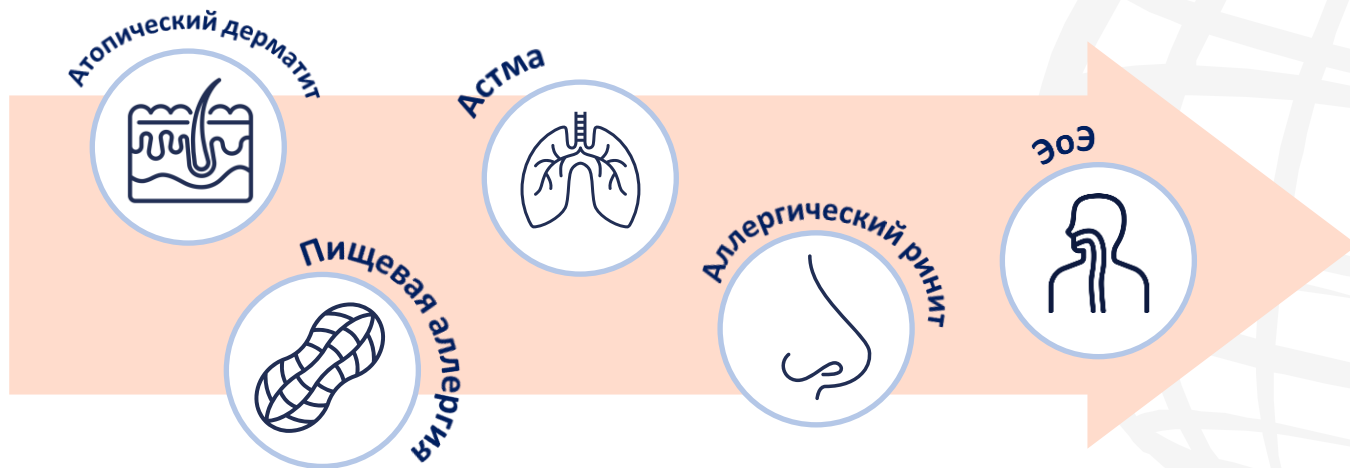
ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; GORD, гастроэзофагеальный рефлюкс; HR, относительный риск; IgE, иммуноглобулин E.
1. Chehade M, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1534–44; 2. Hill DA, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1528–33.

Аллергический/атопический марш

Факторы воздействия^{1,2}

-  Генетические факторы
-  Семейная история
-  Факторы окружающей среды
-  Иммунологические
-  Психосоциальные факторы
-  Микробиом

Аллергический/атопический марш^{1,2}



Число и порядок atopических состояний меняется²

Роль IgG4 в ЭоЭ: данные из AAAAI 2022

Masuda M, et al.¹



Данные
исследования



Исследуемые
группы



Основные
результаты

Перспективная оценка уровня IgG4, вырабатываемых в ответ на определенные пищевые продукты, в плазме крови и верхних отделах желудочно-кишечного тракта у взрослых, которым проведена эндоскопия верхних отделов

Контрольные пациенты (n=15)
Активный ЭоЭ (n=24)
Неактивный ЭоЭ (n=8)

Средний уровень IgG4 к молоку и пшенице был повышен в плазме и верхних отделах ЖКТ у пациентов с активным ЭоЭ по сравнению с контрольными пациентами

Erwin E, et al.²

Исследование роли специфичных для молока IgG4 при ЭоЭ у детей, которым проведено ЭГДС

ЭоЭ (n=66)
Контрольные пациенты без ЭоЭ (n=113)

Связь между IgG4, симптомами и заболеванием свидетельствует о том, что молоко может быть причиной ЭоЭ

Li R-C, et al.³

Пилотное исследование, изучающее совместную локализацию IgG4 и молочных белков у пациентов клиники университета Вирджинии с заболеванием ЭоЭ, прошедших биопсию пищевода

Активный ЭоЭ (n=5)
Ремиссия (пероральные стероиды; n=5)
Ремиссия (диета; n=5)
Контроли без ЭоЭ (n=5)

Скопление IgG4 к аллергенам молока отмечалось при активном ЭоЭ, но значительно снижались при ремиссии и у контрольных пациентов; между IgG4 и молочными белками могут возникать прямые взаимодействия

Клинические проявления ЭоЭ

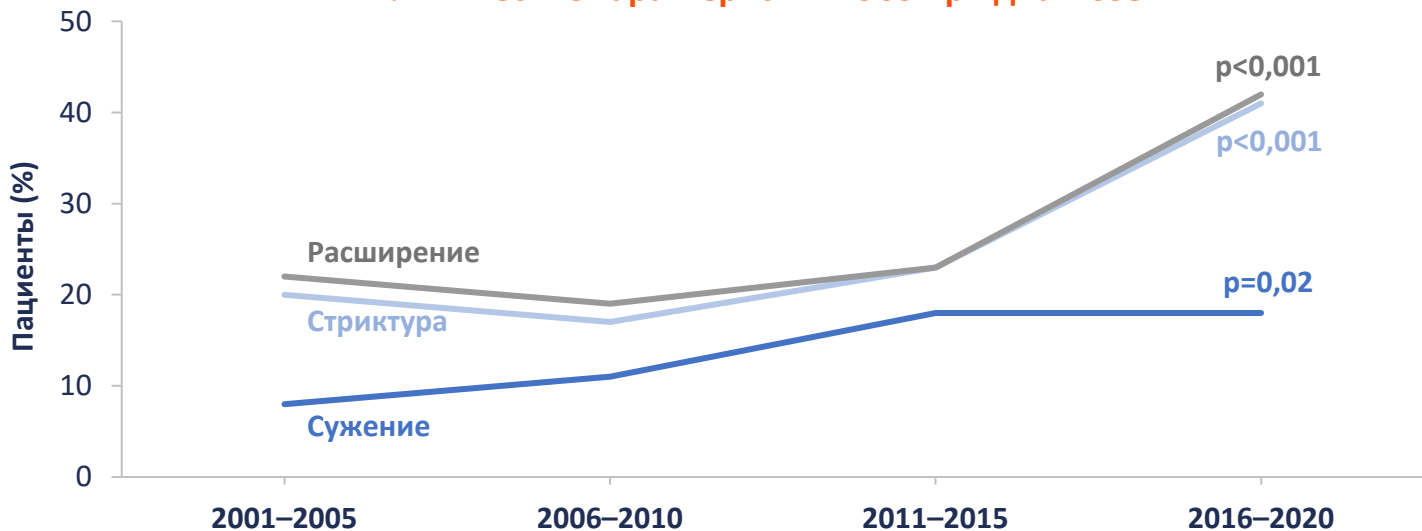


Ретроспективное когортное исследование пациентов в клиничко-патологической базе данных ЭоЭ Университета Северной Каролины



• N=1 064 взрослых и детей с ЭоЭ

Клинические характеристики ЭоЭ при диагнозе



Ежегодное увеличение вероятности развития стриктуры на 18% с учетом возраста и продолжительности симптомов до постановки диагноза (aOR 1,18, 95% доверительный интервал 1,12–1,23)

Клинические проявления ЭоЭ

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование медицинских карточек пациентов с диагнозом ЭоЭ в США (n=489)¹

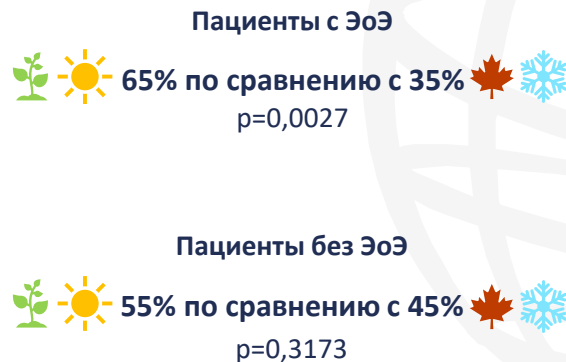
Половые различия клинических характеристик ЭоЭ



Отношение шансов расширения, мужчины по сравнению с женщинами: **OR 1,985**, p<0,01

Ретроспективное исследование «случай — контроль» пациентов с пищевым болюсом, прошедших ЭГДС, в США (N=146, n=51 с ЭоЭ)²

Сезонные изменения случаев пищевого болюса Весна/лето по сравнению с осенью/зимой



aOR, скорректированное отношение шансов; CI, доверительный интервал; ЭГДС, эзофагогастроудоденоскопия; ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; OR, отношение шансов.

1. Folga R, et al. Представлено: DDW 2022, виртуально/Сан-Диего, Калифорния. 21–24 мая 2022 г. Плакат EP1110; 2. Alali F, Piper MS. Представлено: DDW 2022, виртуально/Сан-Диего, Калифорния. 21–24 мая 2022 г. Плакат Su1198.

Заболевание ЭоЭ: Диагностика и лечение педиатрических пациентов

Д-р Марио Виейра

Центр педиатрической гастроэнтерологии
Госпиталь Requeno Príncipe
Куритиба, штат Парана, Бразилия



Описание случая

Описание и история

Возраст: 6 лет

Описание: Трудности с приемом пищи, небольшая боль в животе, иногда рвота, рвотные позывы при еде с 4 лет. Избегает мяса и фруктов, употребляет их только в виде пюре, предпочитает жидкости и ест медленно. Мать сообщает, что пациент запивает каждый кусочек. Прибавление в весе начало замедляться год назад, и совершенно прекратилось 6 месяцев назад

Индивидуальная медицинская история:

Астма и аллергический ринит

Семейная история: У отца астма и симптомы рефлюкса с частой изжогой



Клиническое обследование



Эндоскопия: белый экссудат, отек слизистой оболочки и линейные бороздки



Биопсия: до 63 eos/hpf

Анализ крови: Общий анализ крови и основные биохимические анализы в норме, эозинофилия не наблюдается

Клинические проявления ЭоЭ в детском возрасте

Младенцы и маленькие дети¹



- Отвращение/непереносимость пищи
- Рвота
- Отказ от еды
- Поперхивание во время еды
- Плохое прибавление в весе
- Нарушение сна

Дети¹



- Дисфагия
- Проблемы прохождения пищи
- Рвота/отрыжка
- Поперхивание/рвотные позывы при грубой текстуре
- Боль в животе/груди
- Боль в горле
- Тошнота
- Нарушение сна
- Пониженный аппетит

Подростки²

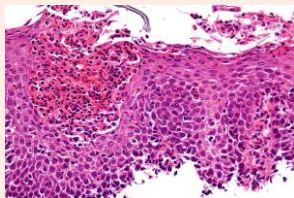


- Дисфагия
- Проблемы прохождения пищи
- Изжога
- Гастроэзофагеальный рефлюкс

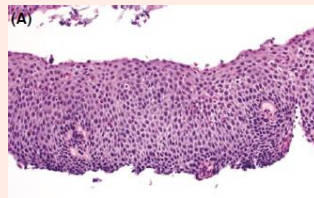
Эндоскопические и гистопатологические проявления ЭоЭ



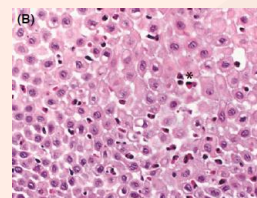
Гистопатологические результаты



≥ 15 eos/hpf¹
(необходимо для диагноза)



Гиперплазия
базальных клеток²



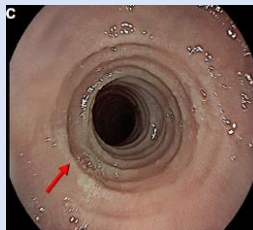
Расширенное
межклеточное расстояние²



Результаты эндоскопии (EREFS)



Отек³



Концентрические кольца³



Вертикальные бороздки⁴



Белый экссудат⁴

ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; eos/hpf, эозинофилы/в поле зрения; EREFS, оценка эндоскопических признаков.

1. Изображение из Wikimedia Commons. Эозинофильный эзофагит – очень высокая степень. Доступно: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Eosinophilic_esophagitis_-_very_high_mag.jpg (доступ 18 июля 2022 г.). Лицензия на использование согласно Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/deed.en>);

2. Warners MJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:940–50; 3. Racca F, et al. *Front Physiol.* 2022;12:815842; 4. Снимки предоставлены д-ром Марио Виейра.

Подход к лечению детей с ЭоЭ

Шаг 1

Обсудить возможные варианты лечения с пациентом и опекуном¹⁻³



Учитывается:²

- Возраст
- Нагрузка лечения
- Ожидаемая эффективность
- Тяжесть заболевания
- Наличие лекарств и персонала, например, диетологов

Шаг 2

Начальное лечение

Диетотерапия^{1,3}

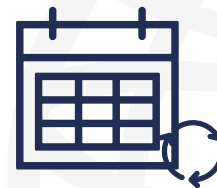
- Эмпирическое исключение
- Элементарная

Лекарственная терапия^{1,3,4}

- ИПП
- TCS
- *Дупилумаб**

Шаг 3

Регулярное наблюдение клинической и гистологической реакции^{1,2}



Реакция:^{1,3,5}

- Сохранение текущего режима

Нет реакции:

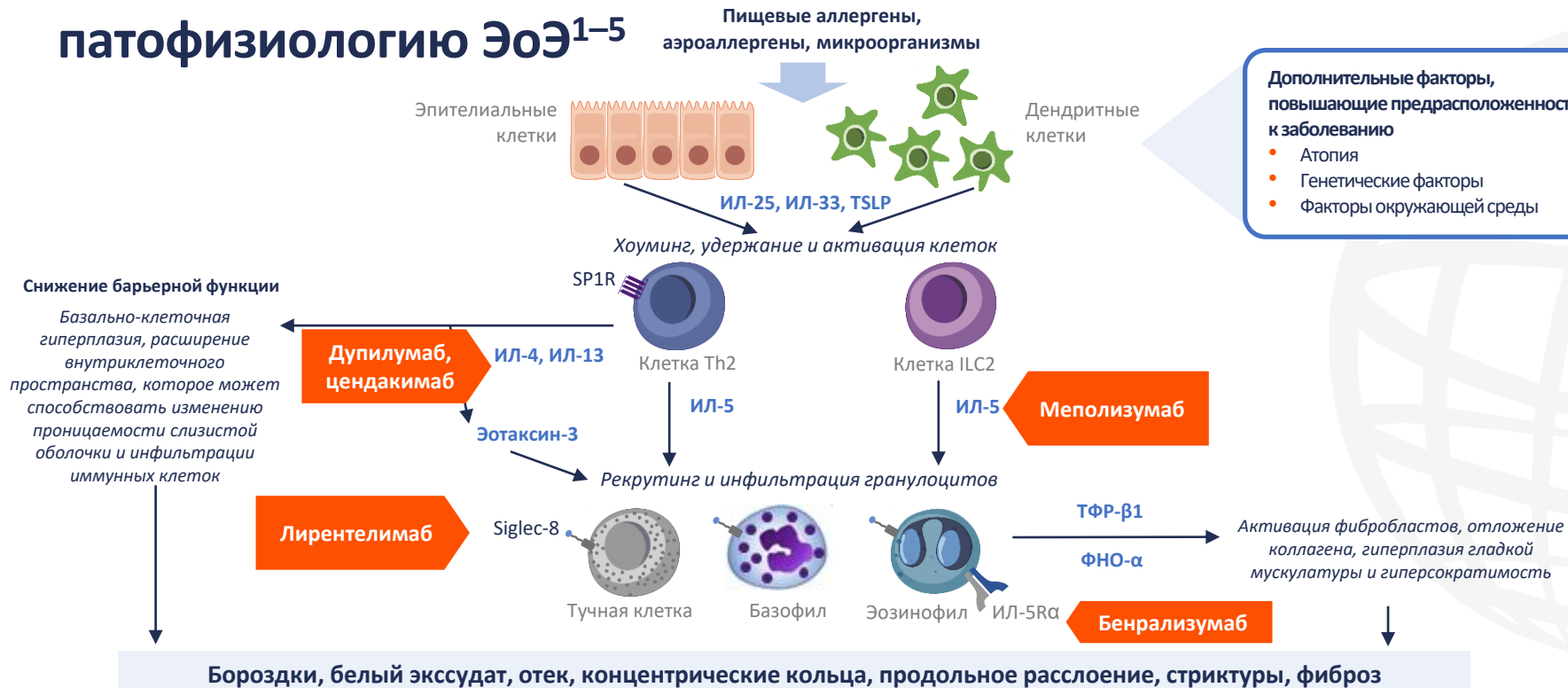
- Исключить несоблюдение режима
- Усилить текущий режим
- Сменить/добавить лекарство
- Механическое расширение

*Дупилумаб одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для пациентов ≥ 12 лет с ЭоЭ весом ≥ 40 кг. ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; FDA, US Food and Drug Administration; ИПП, ингибитор протонной помпы; TCS, топические кортикостероиды.

1. Barni S, et al. *Ital J Pediatr.* 2021;47:230; 2. Hirano I, Furuta GT. *Gastroenterology.* 2020;158:840–51; 3. Gutiérrez Junquera C, et al. *An Pediatr (Engl Ed).* 2020;92:376.e1–376.e10;

4. FDA. Dupilumab PI. 2022. Доступно: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761055s040lbl.pdf (доступ 7 июня 2022 г.); 5. Gonsalves NP, Aceves SS. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145:1–7.

Разрабатываемые препараты, действие которых направлено на патофизиологию ЭоЭ¹⁻⁵



ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; ИЛ-5Rα, интерлейкин-5 рецептор α; ILC2, врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Siglec-8, -5; ILC2: врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Siglec-8: Ig-подобный лектин 8, связывающийся с сиаловой кислотой; SP1R, рецептор сфингозин 1-фосфата; ТФР-β, трансформирующий фактор роста β; Th2, клетка Т-хелпер 2-го типа; ФНО-α, фактор некроза опухоли α; TSLP, тимусный стромальный лимфопоэтин.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–8; 2. Racca F, et al. *Front Physiol*. 2022;12:815842; 3. Furuta GT, Katzka DA. *N Engl J Med*. 2015;373:1640–8; 4. Hill DA, Spergel JM. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142:1757–8; 5. Lam AY, et al. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;63:102183.

Мониторинг активности заболевания у детей с ЭоЭ

Используемые в настоящее время инструменты и методы

Гистологические/ эндоскопические

Эндоскопия и биопсия (eos/hpf, EREFS, дополнительные характеристики, например, гиперплазия базальных клеток)^{1,2}

Клинические/ симптомы

Анкета симптомов дисфагии (DSQ), Педиатрическая оценка симптомов ЭоЭ (PEESS) v2.0²

Перспективные инструменты и методы мониторинга

Гистологические/ эндоскопические

Трансназальная эндоскопия, тест пищевода с нитью, пищеводная губка, биофотонная визуализация, EoEHSS¹⁻³

Функциональные

Функциональный зонд для визуализации просвета, импеданс слизистой оболочки, манометрия высокого разрешения, эндоскопическое УЗИ¹⁻⁴

Биомаркеры

Сыворотка/кровь/моча, иммуногистохимические, эпигенетические^{3,5}

Клинические/ гистологические/ эндоскопические

Индекс тяжести ЭоЭ (I-SEE)⁶

ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; EoEHSS, гистологическая оценка тяжести ЭоЭ; eos/hpf, эозинофилы/в поле зрения; EREFS, оценка эндоскопических признаков.

1. Nguyen N, et al. *Front Pediatr.* 2021;9:713027; 2. Godwin B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:240–7; 3. Hiremath G, Gupta SK. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1655–64; 4. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 5. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 6. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2022;163:59–76.

Индекс тяжести ЭоЭ (I-SEE)

Оценка:



Общее число баллов:

<1: Неактивный ЭоЭ

1–6: ЭоЭ малой активности

7–14: ЭоЭ средней активности

≥15: ЭоЭ высокой активности



Назначается балл за каждую характеристику ЭоЭ, обнаруженную у пациента



Оценивается при первоначальном диагнозе и при каждом последующем посещении

Оцениваются характеристики:

Симптомы

В зависимости от частоты появления: еженедельно, ежедневно, несколько раз в день или при нарушении привычной рутины

Осложнения

Затруднение прохождения пищи, которое требует посещения отделения скорой помощи или эндоскопии; госпитализация в связи с ЭоЭ; перфорация; недоедание; потребность в питательных элементах, системных стероидах или иммуномодулирующей терапии

Воспалительные характеристики

Эндоскопические: локализованный или диффузный отек, бороздки и/или экссудат
Гистологические: 15–60 eos/hpf или >60 eos/hpf

Фибростенозные характеристики

Эндоскопические: имеются кольца/стриктуры, но эндоскопия проходит легко или требуется расширение
Гистологические: гиперплазия базальной зоны, фиброз в собственном слое или изменение поверхностного эпителия и дискератозные эпителиальные клетки

Заболевание ЭоЭ: Диагностика и лечение взрослых пациентов

Проф. Арьян Бреденоорд

Медицинский центр университета
Амстердама
Нидерланды



Пример пациента

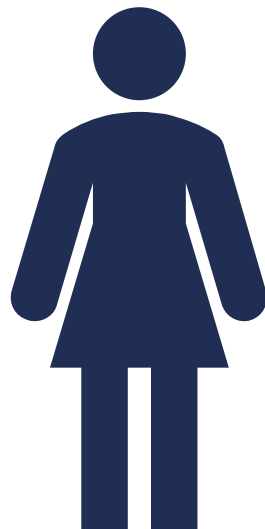
Описание и история

Возраст: 29 лет

Описание: Симптомы эпигастрального дискомфорта, изжога и дисфагия последние 5 лет, что привело к изменению привычек питания, например, появилась потребность запивать каждый кусочек пищи

Индивидуальная медицинская история:
Аллергия на орехи, сою и бобовые. Пациентка пытается поддерживать целенаправленную элиминационную диету в связи с ее аллергией, но признает, что не придерживается ее постоянно

Семейная история: Нет информации



Клиническое обследование

Эндоскопия: бороздки, кольца, отек слизистой оболочки



Биопсия: до 63 eos/hpf

Анализ крови: Общий анализ крови и основные биохимические анализы в норме, эозинофилия не наблюдается



GORD: Ключевой дифференциальный диагноз ЭоЭ^{1,2}

| | Характеристика | ЭоЭ | GORD |
|---|-----------------------------------|--|--|
|  | Доминирующий симптом | Дисфагия | Изжога, отрыжка |
|  | Затрудненное прохождение пищи | Часто | Редко |
|  | Пол | Преобладание мужчин (3:1) | Мужчины = женщины |
|  | Результаты эндоскопии | Отек, кольца, эксудат, бороздки, стриктуры, пищевод как гофрированная бумага, узкий размер пищевода. Меньшинство имеет нормальные результаты | Эрозии, язвы, аденокарцинома Баррета, стриктуры. Большинство имеет нормальные результаты |
|  | Гистология, eos/hpf | ≥15 | <5 |
|  | Этиология | Иммунно-направленная или антиген-направленная реакция | Кислотный рефлюкс |
|  | Сопутствующие atopические условия | Аллергическая астма, atopический дерматит и аллергический ринит | Нет |
|  | Амбулаторная проверка pH | Обычно негативный, иногда позитивный | Позитивный |

ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; eos/hpf, эозинофилы/в поле зрения; GORD, заболевание гастроэзофагеальный рефлюкс.

1. Attwood SE. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80:132–8; 2. Capucilli P and Hill DA. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57:111–27.

Текущие варианты лечения для взрослых с ЭоЭ

Пропорция пациентов, достигших гистологической ремиссии (<15 eos/hpf)*



*Данные взяты из испытаний, которые отличались между собой типами терапии, дозировкой и методами применения средств, но были схожи между собой порогами <15 eos/hpf, указывающими на гистологическую ремиссию; [†]Реакция варьировалась в зависимости от типа диеты: исключение пищи согласно тестам на аллергию связано с самыми низкими показателями ремиссии, элементная диета имела самые высокие показатели ремиссии; [‡]В США.

ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; eos/hpf, эозинофилы/в поле зрения; ИПП, ингибитор протонной помпы; TCS, топические кортикостероиды.

1. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:13–22; 2. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology*. 2019;157:74–86; 3. Butz BK, et al. *Gastroenterology*. 2014;147:324–33; 4. Dellon ES, et al. *Gastroenterology*. 2019;157:65–73; 5. Arias Á, et al. *Gastroenterology*. 2014;146:1639–48; 6. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149:AB312; 7. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:doi: 10.1177/1756284820980860.

Перспективные виды терапии для взрослых с ЭоЭ

SP1R



Клетка Th2

Этрасимод^{1,2}

Фаза II: NCT04682639 (VOYAGE)

Возраст 18–65 лет

май 2023 г.

ИЛ-13



Цендакимаб^{1,2}

Фаза III: NCT04753697, NCT04991935

Возраст 12–75 лет

июль 2024 г.; август 2026 г.

ИЛ-5



Меполизумаб^{1,2}

Фаза II: NCT03656380

Возраст 16–75 лет

июль 2022 г.

ИЛ-5Rα



Бенрализумаб^{1,2}

Фаза III: NCT04543409 (MESSINA)

Возраст 12–65 лет

май 2024 г.

Siglec-8



Лирентелимаб^{1,2}

Фаза II/III: NCT04322708 (KRYPTOS)

Возраст 12–80 лет

май 2022 г.

ИЛ-4Rα



ИЛ-13Rα1

Дупилумаб^{1,2}

Фаза III: NCT03633617 (LIBERTY EoE TREE)

Возраст ≥12 лет

июль 2022 г.

Фаза IV: NCT05247866

Возраст 6–25 лет

сентябрь 2025 г.

Мониторинг активности заболевания и реакции на лечение у взрослых с ЭоЭ

Используемые в настоящее время инструменты и методы мониторинга

| | |
|--------------------------|---|
| Клинические/ симптомы | Анкета симптомов дисфагии (DSQ), Индекс активности ЭоЭ (EESAI) ^{1,2} |
| Гистологические | Биопсия (eos/hpf, дополнительные характеристики, например, гиперплазия базальных клеток) ^{1,2} |
| Эндоскопия | EREFS ^{1,2} |
| Качество жизни | Инструмент качества жизни взрослых с ЭоЭ (EoO-QOL-A) ^{1,2} |

Перспективные инструменты и методы мониторинга

| | |
|-----------------|---|
| Гистологические | Тест с нитью, пищеводная губка ^{1,2} |
| Функциональные | Функциональный зонд для визуализации просвета, манометрия высокого разрешения, эндоскопическое УЗИ ^{1,3-6} |
| Биомаркеры | Сыворотка/кровь, иммуногистохимические, эпигенетические ⁷⁻¹⁰ |

ЭоЭ, эозинофильный эзофагит; eos/hpf, эозинофилы/в поле зрения; EREFS, оценка эндоскопических признаков.

1. Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017;5:335–58; 2. Schoepfer A, et al. *Dis Esophagus.* 2016;29:959–66; 3. Pannala R, et al. *VideoGIE.* 2022;7:1–20;
4. Visaggi P, et al. Представлено: DDW 2022, виртуально/Сан Диего, Калифорния. 21–24 мая 2022 г. Плакат Su1189; 5. Wong S, et al. *JGH Open.* 2020;4:851–5;
6. Pytrus T, et al. *Pediatr Rep.* 2022;14:13–9; 7. Votto M, et al. *Acta Biomed.* 2021;92(Suppl. 7):e2021530; 8. Venkateshaiah SU, et al. *Int J Basic Clin Immunol.* 2021;4:1–8;
9. Sarbinowska J, et al. *Biomolecules.* 2021;11:890; 10. Bhardwaj N, et al. *Allergy Rhinol (Providence).* 2020;11:2152656720953378.