# Уважаемые коллеги!

**Предлагаем Вам поучаствовать в создании единого регистра больных, страдающих Эозинофильным эзофагитом в Российской Федерации.**

Непрерывно меняющиеся условия существования современного человека, технологический прогресс, модернизация сельского хозяйства, неблагоприятная экологическая ситуация, особенности питания, повсеместное применение антибактериальных препаратов оказывают неизбежное влияние на изменение структуры заболеваемости.

Все чаще врачи-клиницисты и ученые сталкиваются с некогда редкими или неизвестными нозологиями. Одним из таких заболеваний является эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) - хроническое иммуно-воспалительное заболевание пищевода, с неизвестной этиологией и клинической картиной, во многом напоминающей гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь.

В ряду заболеваний пищевода в странах Европы и в США эозинофильный эзофагит уже несколько десятилетий занимает второе по распространённости место после гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). У детей и лиц молодого возраста ЭоЭ является главной причиной дисфагии и острых эпизодов вклинения пищи в пищевод.

С момента выделения ЭоЭ в отдельную нозологическую форму частота установления диагноза «Эозинофильный эзофагит» стала нарастать в экспоненциальной прогрессии, что привело к лавинообразному увеличению числа научных публикаций, посвященных проблеме ЭоЭ и значительному росту цифр распространенности этого заболевания.

Однако в России диагноз практически не устанавливается, имеются лишь единичные публикации, описывающие нескольких больных с ЭоЭ.

Официальная статистика ведется только в США и некоторых странах Европы, где за последние три десятилетия наблюдается значительный рост распространенности ЭоЭ.

Показатель заболеваемости ЭоЭ, составляет на сегодняшний день 3,7 заболевших на 100000 населения в год (95% CI, 1,7–6,5). Данные получены в результате мета-анализа (2016 г) нескольких крупных популяционных исследований, проведенных в США и некоторых странах Европы.

Согласно данным европейских популяционных исследований число вновь зарегистрированных больных ЭоЭ за последние годы возросло в 6-100 раз.

Распространенность ЭоЭ значительно варьирует в зависимости от географического расположения страны: она максимальна в странах Западной Европы и Северной Америки, значительно ниже в Японии и Китае. Описаны случаи заболевания в Южной Америке, Корее, Турции, Ближнем Востоке.

**Для того, чтобы зарегистрировать пациента в регистре ЭоЭ необходимо заполнить специальную форму**

|  |
| --- |
| Карточка больного ЭоЭ |
| ФИО лечащего врача | Адрес и название медицинского учреждения |  |  |  |
| ФИО пациента | Дата рождения | Адрес и телефон пациента |  |  |
| Краткое описание жалоб и анамнеза | Объективный статус | Данные ЭГДС (описание и фотографии) | Данные морфологического исследования (описание и микрофотографии) | Терапия  |

Регистрация больных в регистре ЭоЭ позволит пациентам получать медицинскую помощь в высокоспециализированных медицинских учреждениях РФ.

Врачи, зарегистрировавшие своих пациентов будут включаться в число авторов научных публикаций, посвященных проблеме ЭоЭ.

# Клиническая картина ЭоЭ

ЭоЭ у детей раннего возраста чаще всего проявляется неспецифическими симптомами: тошнота и рвота, возникающая во время еды, затруднения при проглатывании определенной пищи (морепродукты, яйца, орехи и др.), боли в животе, отставание в физическом развитии. Дети подросткового возраста предъявляют жалобы, более характерные для заболеваний пищевода (в частности ГЭРБ): изжога, боль за грудиной, необходимость длительно пережевывать пищу и запивать ее водой («медленно-едящие и много пьющие» пациенты). Подростки и взрослые страдают от симптомов, свидетельствующих о прогрессирующем сужении просвета пищевода: дисфагия и эпизоды вклинения пищи в пищевод, требующие неотложных эндоскопических вмешательств. Описаны также случаи спонтанного разрыва пищевода, возникшие у больных ЭоЭ на фоне обтурации пищевым комком (синдром Бурхаве, Boerhaave’s Syndrome).

# Инструментальная диагностика

Эзофагогастродуоденоскопия с морфологическим исследованием биоптатов из пищевода

ЭГДС позволяет выявить характерные для ЭоЭ изменения слизистой оболочки пищевода (рисунок 1), а также провести множественную биопсию для последующего гистологического исследования образцов ткани. Использование современного оборудования высокого разрешенияпозволяет устанавливать диагноз при проведении ЭГДС более, чем у 95% больных ЭоЭ.

Эндоскопические признаки ЭоЭ несколько отличаются у детей и взрослых. Для детей наиболее характерно наличие отека слизистой оболочки пищевода, белесого экссудата (эозинофильные микроабсцессы), линейных продольных борозд, отражающих активно-текущий воспалительный процесс. Взрослые больные ЭоЭ демонстрируют сочетание воспалительных и фибротических изменений: множественные концентрические кольца (трахеевидный пищевод), стриктуры пищевода.



Рисунок 1. Эндоскопические особенности эозинофильного эзофагита

Согласно современным представлениям, эндоскопическое исследование пищевода без результатов, полученных при гистологическом изучении биоптатов, не может служить критерием установления диагноза ЭоЭ. Связано это с тем, что вышеперечисленные эндоскопические признаки не являются специфичными только для ЭоЭ, поскольку встречаются и при других заболеваниях пищевода.

Для получения корректных гистологических результатов необходимо производить биопсию не менее, чем в 6 -8 участках (преимущественно макроскопически измененных) из дистального и среднего/проксимального отделов пищевода. Данные рекомендации обусловлены тем, что воспалительные изменения при ЭоЭ носят фокальный характер и захватывают в равной степени как дистальный, так и проксимальный участки пищевода.

Биопсию необходимо производить не только из макроскопически измененных участков слизистой оболочки пищевода, но и из нормальных участков, так как в них зачастую обнаруживаются значительные гистологические изменения. Биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки. Для дифференциальной диагностики с эозинофильным гастроэнтеритом при первом эндоскопическом обследовании должны быть взяты биоптаты из желудка и двенадцатиперстной кишки (при ЭоЭ в них не обнаруживается патологических изменений).

Согласно последним международным рекомендациям при гистологическом исследовании биоптатов из пищевода главным критерием установления диагноза ЭоЭ служит интраэпителиальная эозинофильная инфильтрация с количеством эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (х400) не менее 15.

Дополнительными гистологическими критериями ЭоЭ служат наличие эозинофильных микроабсцессов, гиперплазии базального слоя эпителия, расширение межклеточных пространств, расположение эозинофилов в поверхностных слоях эпителия, мастоцитарная и лимфоцитарная инфильтрация, удлинение сосочков и фиброз собственной пластинки слизистой оболочки.

Рентгенологическое исследование пищевода с контрастированием

Рентгенконтрастное исследование пищевода в диагностике ЭоЭ является дополнительным методом, позволяющим с высокой точностью выявить проксимальные и дистальные стриктуры пищевода, оценить их протяженность и диаметр пищевода в месте сужения (рисунок 2), принять решение о необходимости дилатации или бужирования.



Рисунок 2. Рентгеноскопия пищевода с контрастом, позволяющая оценить протяженность стриктуры пищевода

Показатели периферической крови в диагностике ЭоЭ

Известно, что эозинофилия в периферической крови наблюдается у 30-80% больных ЭоЭ, а абсолютное число эозинофилов в периферической крови статистически значимо коррелирует со степенью эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода и заметно уменьшается в ответ на достижение гистологической ремиссии при лечении ИПП или топическими стероидами. К сожалению, эозинофилия периферической крови не является специфичной только для ЭоЭ, в связи с чем этот показатель необходимо оценивать с учетом возраста пациента, наличия аллергических заболеваний, времени года и других факторов, способных повлиять на изменение числа эозинофилов в крови.

# Лечение эозинофильного эзофагита

Целями терапии ЭоЭ являются достижение клинической (купирование дисфагии) и гистологической ремиссии заболевания, предотвращение развития осложнений (стриктуры пищевода). Под гистологической ремиссией ЭоЭ подразумевают разрешение эозинофильного воспаления (менее 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения). Современная концепция лечения больных ЭоЭ включает медикаментозную терапию, диетические ограничения, и, при необходимости, проведение эндоскопической дилатации пищевода.

#### Медикаментозная терапия ЭоЭ

Медикаментозная терапия ЭоЭ базируется на применении топических кортикостероидов и антисекреторных препаратов.

**Топические глюкокортикостероиды**

Для лечения ЭоЭ применяют топические стероиды, разработанные для лечения бронхиальной астмы: будесонид и флутиказон.

При использовании аэрозоля флутиказона пациент должен быть проинструктирован о необходимости делать впрыск и глоток, задерживая дыхание.

Перед применением будесонида необходимо приготовить густую суспензию, путем смешивания 1-2 мг будесонида с 5 мг сукралозы. Доза будесонида у детей должна корректироваться с учетом веса и возраста.

В течение 30-60 минут после применения топических стероидов важно воздержаться от приема пищи и жидкостей во избежание удаления лекарственного препарата со слизистой оболочки пищевода.

Таблица 1. Дозы топических кортикостероидов для индукции и поддержания ремиссии у больных ЭоЭ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лекарственный препарат | Целевая популяция | Доза для индукции ремиссии |  Доза для поддерживающей терапии |
| Флутиказона пропионат | Дети | 880-1760 мкг/сут  | 440-880 мкг/сут  |
| Взрослые | 1760 мкг/сут | 880–1760 мкг/сут |
| Будесонид | Дети | 1-2 мг/сут | 1 мг/сут |
| Взрослые | 2-4 мг/сут | 2 мг/сут |

В связи с тем, что ЭоЭ –хроническое, персистирующее заболевание, большинству больных ЭоЭ для поддержания ремиссии необходима длительная поддерживающая терапия.

Таблица 2. Показания для длительной поддерживающей терапии

|  |  |
| --- | --- |
| № | Показание |
| 1 | Малый диаметр пищевода |
| 2 | Прогрессирование стриктур |
| 3 | Скорый рецидив после отмены терапии |
| 4 | Повторяющиеся эпизоды вклинения пищи в пищевод |
| 5 | Сопутствующие заболевания, осложняющие проведение дилатации пищевода |
| 6 | Перфорации пищевода в анамнезе |

Топические стероиды отличаются достаточно высоким профилем безопасности. Доказанным побочным эффектом их применения является развитие кандидоза пищевода у 10% больных.

Терапия кандидоза пищевода проводится нистатином или флуконазолом per os. Различий в частоте развития кандидоза в зависимости от применяемой лекарственной формы (небулайзер или густая суспензия выявлено не было).

Ингибиторы протонной помпы

ИПП эффективны у значительной доли больных ЭоЭ в индукции клинической и гистологической ремиссии. Вероятнее всего эффективность ИПП у больных ЭоЭ обусловлена наличием сочетанной ГЭРБ: учитывая распространенность ГЭРБ в популяции в целом высока вероятность сочетанного течения ГЭРБ и ЭоЭ.

Заживление слизистой оболочки под влиянием ИПП предупреждает дальнейшую антигенную стимуляцию иммунокомпетентных клеток в слизистой пищевода и тем самым тормозит воспалительный процесс.

На сегодняшний день в терапии больных ЭоЭ рекомендовано применение 20-40 мг омепразола дважды в день или эквивалентных доз других ИПП.

К сожалению, согласно последним данным, ИПП не оказывают блокирующего влияния на эксперссию эотаксина -3 в фибробластах и других клетках подслизистого слоя пищевода, что делает ИПП несостоятельными в отношении профилактики фиброза.

При прекращении терапии ИПП рецидив (возникновение клинической симптоматики и активизация эозинофильного воспаления) возникает в среднем через 3-6 месяцев. На сегодняшний день накоплено недостаточно данных о длительности терапии и дозах ИПП, необходимых для поддержания ремиссии.

Рекомендовано постепенное снижение дозы ИПП до достижения минимально эффективной дозировки для каждого конкретного пациента.

Требуются дополнительные, более длительные исследования о дозах и длительности терапии ИПП для поддержания ремиссии ЭоЭ.

#### Диета

Неоспоримые преимущества диетической терапии ЭоЭ включают отсутствие побочных эффектов, невысокую стоимость, эффективность (особенно у детей) в достижении не только клинической, но и гистологической ремиссии. Недостатками применения диет для лечения ЭоЭ являются значительное снижение качества жизни пациентов, вынужденных пожизненно придерживаться строгих ограничений, социальная дезадаптация, необходимость проведения ЭГДС в случае введения новых пищевых продуктов в рацион (для контроля за активностью воспалительного процесса).

В лечении ЭоЭ используются несколько диетических режимов:

1. Элементная диета (аминокислотная смесь) приводит к полной гистологической ремиссии у большинства больных ЭоЭ детей и у 80-90% больных взрослого возраста. Элементная диета применяется для лечения больных ЭоЭ только в случае неэффективности медикаментозной терапии и элиминационных диет.

Элементная диета включает употребление в пищу специально приготовленных аминокислотных смесей с минимальной антигенной активностью (на фоне полного исключения из рациона любой другой пищи).

Высокая эффективность элементной диеты, к сожалению, омрачается целым рядом сопутствующих факторов, не позволяющих применять ее у большинства пациентов.

Вкус смесей зачастую требует применения назогастрального зонда для их введения у детей, а более чем треть взрослых отказываются от диеты в течение 4 недель. Необходимость полностью отказаться от приема общепринятой пищи вызывает значительный моральный дискомфорт, социальную дезадаптацию, выраженное снижение качества жизни (особенно у детей).

Таким образом, реалии применения аминокислотных смесей в качестве лечебной тактики при ЭоЭ таковы, что использоваться они могут главным образом у грудных детей с выраженными клиническими симптомами и эозинофильным воспалением слизистой оболочки пищевода, не разрешающимися на фоне медикаментозной терапии.

2. Элиминационные диеты с исключением продуктов, вызывающих аллергию у конкретного индивида. Элиминационная диета способствует индукции гистологической ремиссии менее, чем у трети взрослых больных ЭоЭ.

Элиминационная диета составляется индивидуально для каждого пациента с ЭоЭ, основываясь на данных аллергологического тестирования (кожные скарификационные и аппликационные пробы). Из рациона больного при элиминационной диете исключаются продукты-аллергены, в среднем около 5 продуктов (орехи, молочные продукты, яйца, морепродукты и др.).

Согласно последним данным достижение ремиссии на фоне элиминационной диеты не превышает в среднем 45,5% (95% CI 35,4–55,7%) больных с ЭоЭ, причем эффективность данного терапевтического подхода у взрослых больных значительно ниже, чем у детей.

3. Эмпирическая диета с исключением из рациона продуктов с высоким аллергенным потенциалом (яица, молоко, соя, орехи, пшеница, рыба и другие). Эмпирическая диета эффективна в среднем у 67,2% больных, что сопоставимо с терапией топическими глюкокортикостероидами (63,3%).

Наиболее часто используют диеты с исключением 6 или 4 продуктов.

Наиболее часто эозинофильное воспаление возникает у больных ЭоЭ после употребления в пищу коровьего молока, глютена, яиц, сои/бобовых. Тогда как роль орехов, рыбы и морепродуктов оказалась не столь значительной.

В настоящее время дискутируется вопрос о возможности ступенчатого подхода к диетическим ограничениям: исключение 1 или 2 продуктов (молоко, глютен-содержащие злаки) на начальном этапе лечения с постепенным расширением списка запрещенных продуктов у пациентов, не достигших гистологической ремиссии на фоне более либеральной диеты.

#### Эндоскопическая дилатация при стриктурах и/или стенозе пищевода

Лечение дисфагии на фоне развившихся стриктур пищевода включает применение эндоскопических вмешательств: бужирование или баллонную дилатацию пищевода. Дилатация пищевода значительно улучшает качество жизни больных, связанное c купированием дисфагии. Длительность положительного эффекта после процедуры (исчезновение дисфагии) составляет в среднем 2 года. Эндоскопическая дилатация не оказывает влияния на иммуно-воспалительный процесс в слизистой оболочке, данная процедура призвана лишь снизить выраженность клинических симптомов, вызванных необратимыми фибротическими изменениями стенки пищевода, в связи с чем эндоскопическое лечение не может быть использовано в качестве терапии первой линии (за исключением ургентных ситуаций и декомпенсированных стенозов) и должно проводиться в плановом порядке только после курса медикаментозной терапии.

Эндоскопическое лечение рекомендовано в случае дисфагии, резистентной к медикаментозному лечению после курса противовоспалительной терапии (топические глюкокортикостероиды, ИПП). Дилатацию необходимо проводить, используя «правило трех», постепенно, в течение нескольких сеансов. До 75% больных испытывают загрудинные боли в течение нескольких дней после процедуры, о чем они должны быть предупреждены заранее. Вероятность развития осложнений (кровотечение, перфорация) эндоскопического лечения не превышает 0,1-0,3%.