



**ФГБОУ ВО**  
**СЗГМУ им. И.И. Мечникова**  
**Министерства здравоохранения Российской Федерации**  
**Кафедра внутренних болезней, клинической фармакологии и**  
**нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова**

# **ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ: ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ**

---

ординаторы 2 года по специальности «Терапия»:

**Ершова Анастасия Дмитриевна, Пономаренко Виктория Александровна;**

**Топалова Юлия Геннадьевна**, аспирант 2 года обучения кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова;

**Лутаенко Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

**Емельянов Александр Викторович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии СЗГМУ им.И.И.Мечникова,

**Бакулина Наталья Валерьевна**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Санкт-Петербург, 2023

## Пациент К., 18 лет

### 17 лет

Наращение дисфагии и одинофагии, появление рвоты съеденной пищей, похудание на 7 кг за месяц.

Дообследование:

↑ фекальный кальпротектин (898 мкг/г), генетический скрининг на целиакию – не выявлены гаплотипы HLA-DQ2 и HLA-DQ8. Исключены ВЗК.

По данным ЭГДС **язва**, занимающая 2/3 окружности пищевода, **стриктура** (диаметр пищевода до 11 мм).

Гистология:

**интраэпителиальная неоплазия низкой степени на фоне выраженной эозинофильной инфильтрации.**



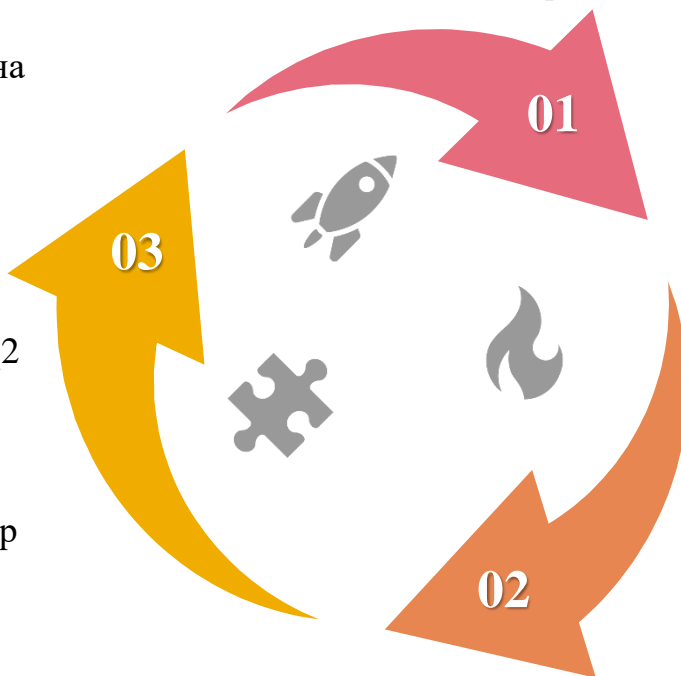
### 3 года

Раскачивания туловища во время приема пищи.

Нейропротекторы – без эффекта.

В КлаК умеренная эозинофилия.

Анализ кала: лямблии и аскариды.



При проведении ЭГДС ежегодно (с 10 до 16 лет): эрозивно-язвенный эзофагит.

Лечение 5АСК + ИПП (курсами) – без эффекта.

### 8 лет

Жалобы: дисфагия, неустойчивый стул.

↑ антиглиадиновые IgA (188,2 Ед/мл (N до 35)), ↑ фекальный кальпротектин (255 мкг/г (N до 50)).

ЭГДС: эрозивно-язвенный эзофагит. Гистология: неравномерная умеренная атрофия ворсинок, повышено количество межэпителиальных лейкоцитов. ↑ IgE общ. (559 МЕ/мл (N до 124)), IgE к молочному и яичному белку, пшенице, овсу, эпителию кошки, пыльце деревьев.

Диагноз: Целиакия, ГЭРБ, эрозивно-язвенный эзофагит. Атопический дерматит, пищевая сенсibilизация.

Лечение: ИПП, сезонная противоаллергическая терапия.

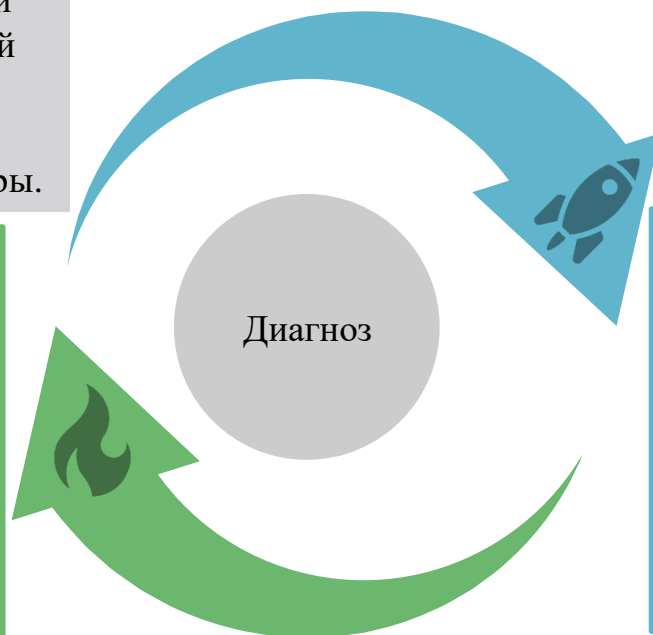
На фоне длительной безглютеновой диеты самочувствие и лабораторные показатели значимо не изменялись

Эозинофильный эзофагит, язва нижней трети пищевода, субкомпенсированный рубцовый стеноз нижней трети пищевода  
Лечение: ГКС, ИПП, эзофагопротекторы.

## ЭГДС, гистология

выраженное утолщение краевого многослойного плоского эпителия, значительный воспалительный компонент без признаков кишечной метаплазии и интраэпителиальной неоплазии.

**По сравнению с 2012 г.** увеличилось количество межэпителиальных лейкоцитов (более 50 эозинофильных лейкоцитов в поле зрения при увеличении 400), присутствует примесь эозинофильных лейкоцитов, в том числе в виде скоплений по типу эозинофильных микроабсцессов. Из зоны изъязвления: грубоволокнистая фиброзная ткань с большим количеством эозинофилов и плотной диффузно-очаговой инфильтрацией плазматическими клетками.

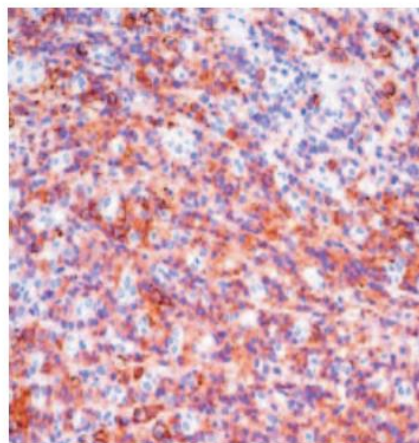


IgG4-связанное поражение пищевода.

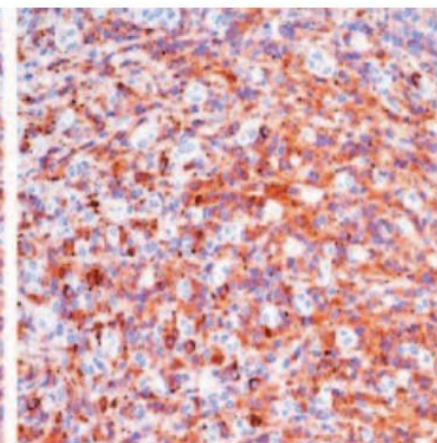
**Лечение: моноклональное антитело (IgG4) (дупилумаб), подкожное введение по схеме.**

## Иммуногистохимическое исследование

выявлена плотная **IgG4+** плазмноклеточная инфильтрация грануляционной ткани (50–70 **IgG4-позитивных** плазматических клеток в поле зрения при увеличении 200).



CD138+ (×200)



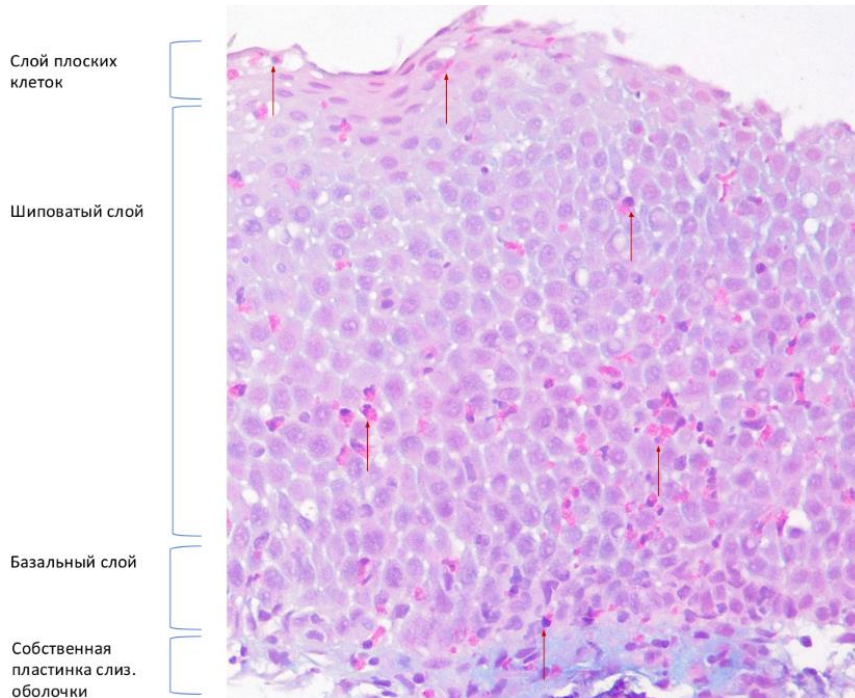
IgG4+ (×200)

\*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Sheptulin A.A., Abduganieva D.I., Dicheva D.T., Zaborovsky A.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Paraskevova A.V. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

\*\* Khan S, Zhu L, Jiang K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. Digestion. 2019; p. 1-16. doi: 10.1159/000501513

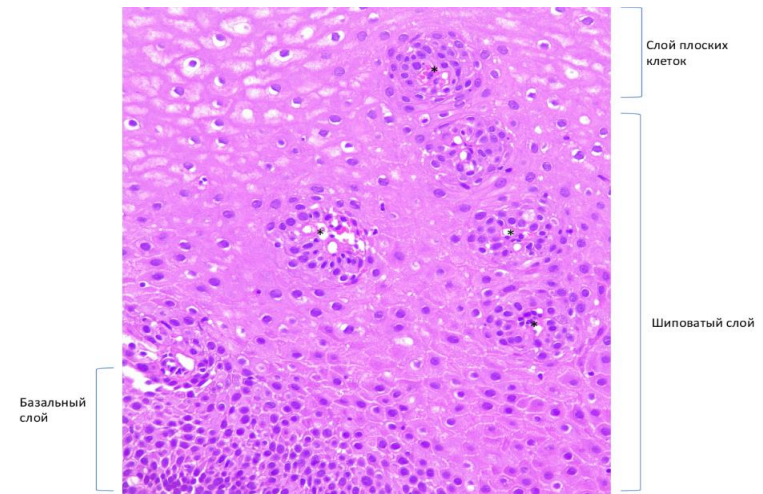
# Морфологические исследования

До лечения



На фоне 6 месяцев лечения  
МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

Гистологически значительно уменьшилось количество межэпителиальных эозинофильных лейкоцитов (менее 25 в поле зрения при увеличении 400), эозинофильные микроабсцессы не определялись, в области эпителизовавшегося изъязвления резко снизилась плотность инфильтрации плазматическими клетками.



Истончение слоя плоских клеток,  
инфильтрация эозинофилами.  
Красными стрелками отмечены примеры  
эозинофилов, инфильтрирующих эпителий

# Критерии постановки диагноза

## Эозинофильный эзофагит:

- ✓ эозинофильная инфильтрация и плотность эозинофилов  $\geq 15$  в поле зрения микроскопа при большом увеличении ( $\times 400$ ) по крайней мере в одном из биоптатов ( $> 60$  эозинофилов в  $1 \text{ мм}^2$ )\*

## IgG4-ассоциированное поражение пищевода:

- ✓ плотный лимфоплазмодитарный инфильтрат; фиброз;  $\geq 10$  IgG4+ плазматических клеток в поле зрения ( $\times 400$ ); IgG4+/IgG+ соотношение более 40%

\*Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, Morris D, Epstein J, Novelli MR, Hunter H, Cordell A, Hall S, Hayat JO, Kapur K, Moore AR, Read C, Sami SS, Turner PJ, Trudgill NJ. BSG and BSPGHAN joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. Gut. 2022 May 23;gutjnl-2022-327326. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327326. Epub ahead of print. PMID: 35606089.

\*Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., Tertychny A.S., Pirogov S.S., Sheptulin A.A., Abdulganieva D.I., Dicheva D.T., Zaborovsky A.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Paraskevova A.V. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):84-98. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>

\*\* Khan S, Zhu L, Jiang K, et al. Immunoglobulin G4-Related Disease Manifesting as Isolated, Typical and Nontypical Gastroesophageal Lesion: A Research of Literature Review. Digestion. 2019; p. 1-16. doi: 10.1159/000501513

# Успешный мировой опыт применения моноклональных АТ

Закончена 3 фаза исследования применения моноклональных АТ в лечение эозинофильного эзофагита. Пациентов рандомизировали в отношении 1:1 в группу подкожного введения препарата в дозе 300 мг 1 раз в неделю или плацебо (часть А исследования) или в отношении 1:1:1 в группу 300 мг препарата в неделю или каждые 2 недели или плацебо (часть В исследования) на протяжении 24 недель.

**В качестве двух первичных конечных точек** рассматривали гистологическую ремиссию ( $\leq 6$  эозинофилов в поле зрения) на 24 неделе и показатель по шкале Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ) score (от 0 до 84 баллов, чем выше балл, тем тяжелее дисфагия).

**Результаты:** На стадии А гистологическая ремиссия наблюдалась у 60%, получавших моноклональные АТ, и у 5% в группе плацебо ( $P < 0,001$ ).

На стадии В гистологическая ремиссия наблюдалась у 59%, получавших моноклональные АТ еженедельно, у 60% пациентов, получавших препарат 1 раз в 2 недели, и у 6% в группе плацебо ( $P < 0,001$ ).

На основании полученных результатов

препарат зарегистрирован в США в мае 2022 г. для лечения эозинофильного эзофагита у взрослых и детей от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг. В июле 2022 г. представлены положительные результаты исследования 3 фазы применения моноклональных АТ у детей с эозинофильным эзофагитом в возрасте от года до 12 лет.

*Evan S. Dellon, Marc E. Rothenberg, Margaret H. Collins, et al. Dupilumab in Adults and Adolescents with Eosinophilic Esophagitis. N Engl J Med 2022; 387:2317-2330.*

*Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis (EoE). Электронный ресурс: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03633617>.*

*Study to Investigate the Efficacy and Safety of Dupilumab in Pediatric Patients With Active Eosinophilic Esophagitis (EoE) (EoE KIDS). Электронный ресурс: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394351>*