

Исследование эозинофильного эзофагита: междисциплинарный подход для улучшения результатов лечения

Отказ от ответственности

- Докладчики могут упоминать не одобренные препараты или не одобренные способы применения одобренных препаратов. Это может отражать статус одобрения таких препаратов или способов применения 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 препаратам.
- 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



Экспертная группа



Проф. Джонатан Спергель
Children's Hospital of Philadelphia,
шт. Филадельфия, США



Проф. Арьян Бреденорд
Amsterdam University Medical Center,
Амстердам, Нидерланды



Д-р Изабель Скипа
Royal Brompton and Harefield NHS
Foundation Trust, Лондон,
Великобритания



Программа

Патофизиология ЭоЭ: наблюдения среди пациентов

Симптомы ЭоЭ: бремя для пациентов

Лечение ЭоЭ: новые опции для пациентов

Беседа 1

Патофизиология ЭоЭ: наблюдения среди пациентов

Проф. Джонатан Спергель
Аллерголог/иммунолог



Проф. Арьян Бреденорд
Гастроэнтеролог



Факторы окружающей среды и генетические факторы, способствующие развитию ЭоЭ



~3:1 — соотношение мужчин и женщин¹



Выявлено **более 30 генов-кандидатов**, которые преимущественно влияют на функцию эпителиального барьера или Th2-опосредованный иммунный ответ^{2,3}

Частота ЭоЭ у близнецов, братьев и сестер по сравнению с распространенностью в общей популяции⁴

41 % среди монозиготных близнецов

22 % среди дизиготных близнецов

2,4 % среди братьев и сестер

5,5/10 000 в общей популяции

Факторы риска окружающей среды, связанные с ЭоЭ

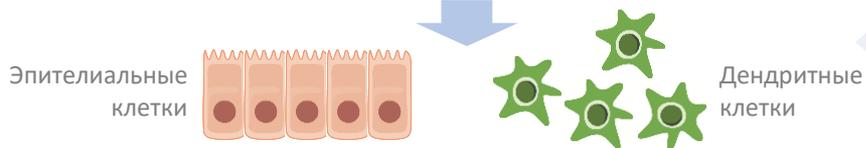
- Преждевременные роды¹
- Родоразрешение путем кесарева сечения^{1,5}
- Докорм при грудном вскармливании^{1,5}
- Госпитализация в ОРИТ для новорожденных^{1,5}
- Применение антибиотиков или антисекреторных средств в детском возрасте^{1,5}
- Домашнее пушное животное в детском возрасте⁵
- *Helicobacter pylori*

ОРИТ: отделение реанимации и интенсивной терапии; ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; Th2: клетка Т-хелпер 2-го типа.

1. Lucendo AJ, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2022;15:1–16; 2. Lyles J, Rothenberg M. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:46–53; 3. Muir A, Falk GW. *JAMA.* 2021;326:1310–18; 4. Alexander ES, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134: 1084–92; 5. Jensen ET, Dellon ES. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:32–40.

Патофизиология ЭоЭ¹⁻⁵

Пищевые аллергены, аэроаллергены, микроорганизмы



ИЛ-25, ИЛ-33, TSLP

Хоуминг, удержание и активация клеток



ИЛ-4, ИЛ-13

Клетка Th2



Клетка ILC2

ИЛ-5

ИЛ-5

Эотаксин-3

Рекрутинг и инфильтрация гранулоцитов



Тучная клетка



Базофил



Эозинофил

ТФР-β

ФНО-α

ИЛ-5Rα

Активация фибробластов, отложение коллагена, гиперплазия гладкой мускулатуры и гиперсекрецимость

Снижение барьерной функции

Базально-клеточная гиперплазия, расширение внутриклеточного пространства, которое может способствовать изменению проницаемости слизистой оболочки и инфильтрации иммунных клеток

Бороздки, белый экссудат, отек, concentric rings, longitudinal disorganization, strictures, fibrosis

Дополнительные факторы, повышающие предрасположенность к заболеванию

- Атопия
- Генетические факторы
- Факторы окружающей среды

ИЛ-5Rα: α рецептор ИЛ-5; ТФР-β: трансформирующий фактор роста β; ФНО-α: фактор некроза опухоли α; ILC2: врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Siglec-8: Ig-подобный лектин 8, связывающийся с сialовой кислотой; SP1R: рецептор сфингозин1-фосфата; Th2: клетка Т-хелпер 2-го типа; TSLP: тимусный стромальный лимфопоэтин.

1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 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.

Беседа 2

Симптомы ЭоЭ: бремя для пациентов

Проф. Джонатан Спергель
Аллерголог/иммунолог



Проф. Арьян Бреденорд
Гастроэнтеролог



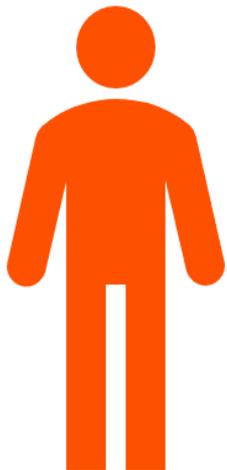
Д-р Изабель Скипала
Диетолог



Клинический случай: Мартин

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

- Пациент мужского пола, 33 года
- Личный анамнез включает ринит и астму, диагностированные в позднем подростковом возрасте
- Семейный анамнез включает аллергию и астму
- Пациент не курит, время от времени употребляет алкоголь в компании
- Обратился в ОСМП с проблемой прохождения пищи
- За последние 5 лет дисфагия стала более тяжелой, и пациент часто испытывает изжогу во время еды
- Со слов пациента, он адаптирует свои привычки в еде, чтобы попытаться уменьшить проблемы прохождения пищи в будущем, и опасается есть твердую пищу
- Симптомы влияют на его настроение и социальную жизнь



КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Эндоскопия:

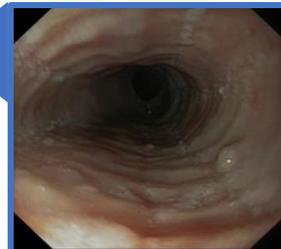
- Белый экссудат
- Отек слизистой оболочки с множественными кольцами
- Линейные вертикальные бороздки на слизистой оболочке пищевода

Биопсия:

- Эозинофилы: до 48/hpf

Анализ крови:

- Общий анализ крови и основные биохимические анализы в норме
- Отсутствие эозинофилии



Результаты эндоскопии

Беседа 3

Лечение ЭоЭ: новые опции для пациентов

Проф. Джонатан Спергель
Аллерголог/иммунолог



Проф. Арьян Бреденорд
Гастроэнтеролог



Д-р Изабель Скипала
Диетолог

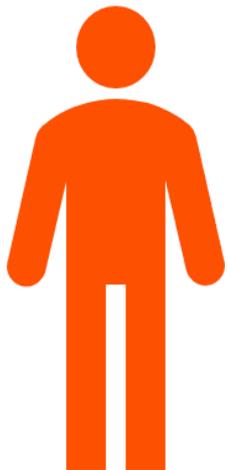


Клинический случай: Мартин

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ

- Пациент мужского пола, 33 года
- Личный анамнез включает ринит и астму, диагностированные в позднем подростковом возрасте
- Семейный анамнез включает аллергию и астму
- Пациент не курит, время от времени употребляет алкоголь в компании

- Обратился в ОСМП с проблемой прохождения пищи
- За последние 5 лет дисфагия стала более тяжелой, и пациент часто испытывает изжогу во время еды
- Со слов пациента, он адаптирует свои привычки в еде, чтобы попытаться уменьшить проблемы прохождения пищи в будущем, и опасается есть твердую пищу
- Симптомы влияют на его настроение и социальную жизнь



КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Эндоскопия:

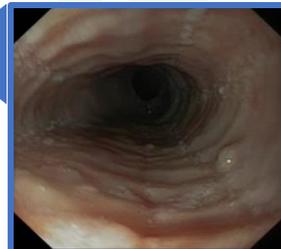
- Белый экссудат
- Отек слизистой оболочки с множественными кольцами
- Линейные вертикальные бороздки на слизистой оболочке пищевода

Биопсия:

- Эозинофилы: до 48/hrf

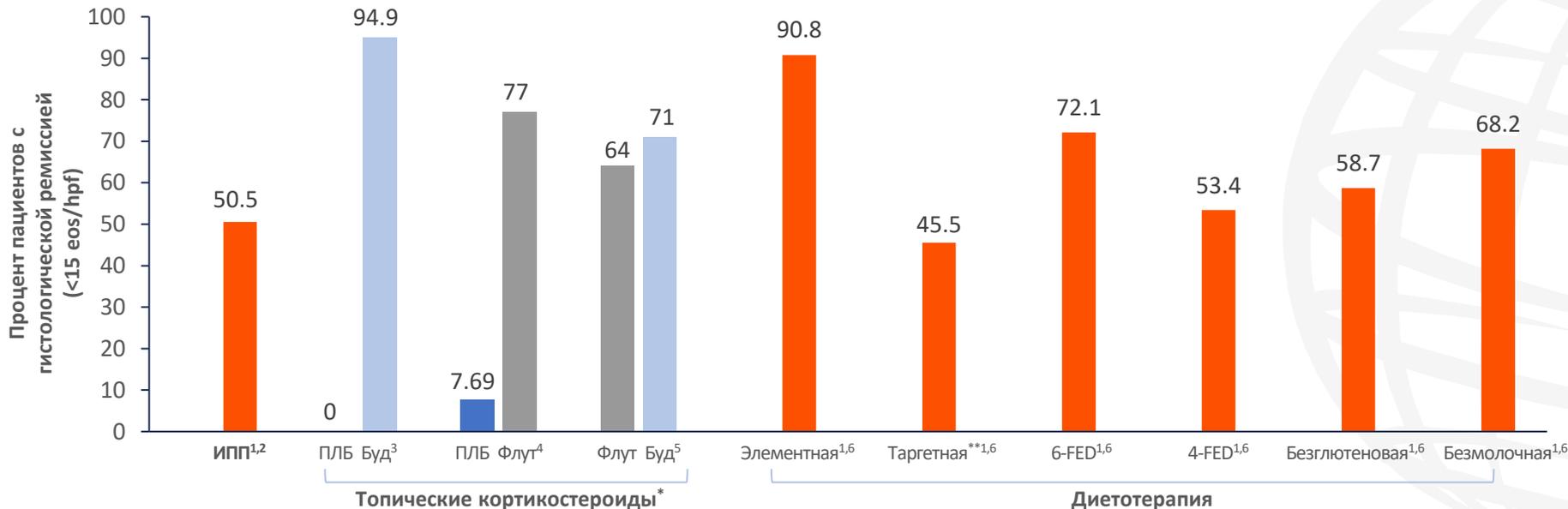
Анализ крови:

- Общий анализ крови и основные биохимические анализы в норме
- Отсутствие эозинофилии



Результаты эндоскопии

Гистологическая ремиссия после терапевтических вмешательств при ЭоЭ



*Данные об эффективности топических кортикостероидов получены в рамках рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, в которых применялись различные лекарственные средства, дозировки и методы введения, но во всех исследованиях использовали идентичные пороговые значения <15 eos/hpf, указывающие на гистологическую ремиссию.

**Исключение из рациона продукта питания на основе результата аллергологической пробы.

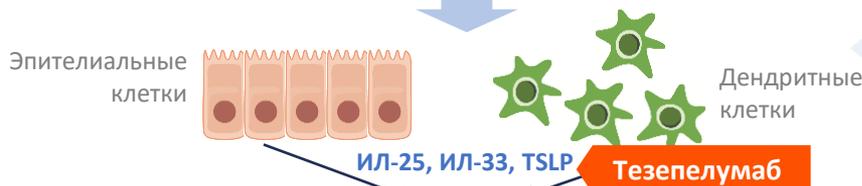
Буд: будесонид; ИПП: ингибитор протонной помпы; ПЛБ: плацебо; Флут: флутиказон; ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; eos: эозинофил; hpf: в поле зрения; 4-FED: диета с исключением из рациона 4-х продуктов питания; 6-FED: диета с исключением из рациона 6 продуктов питания.

1. Visaggi P, et al. *Ther Adv Gastroenterol.* 2020;14:1–17; 2. Lucendo AJ, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:13–22; 3. Lucendo AJ, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86;

4. Butz BK, et al. *Gastroenterology.* 2014;147:324–33; 5. Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2019;157:65–73; 6. Arias Á, et al. *Gastroenterology.* 2014;146:1639–48.

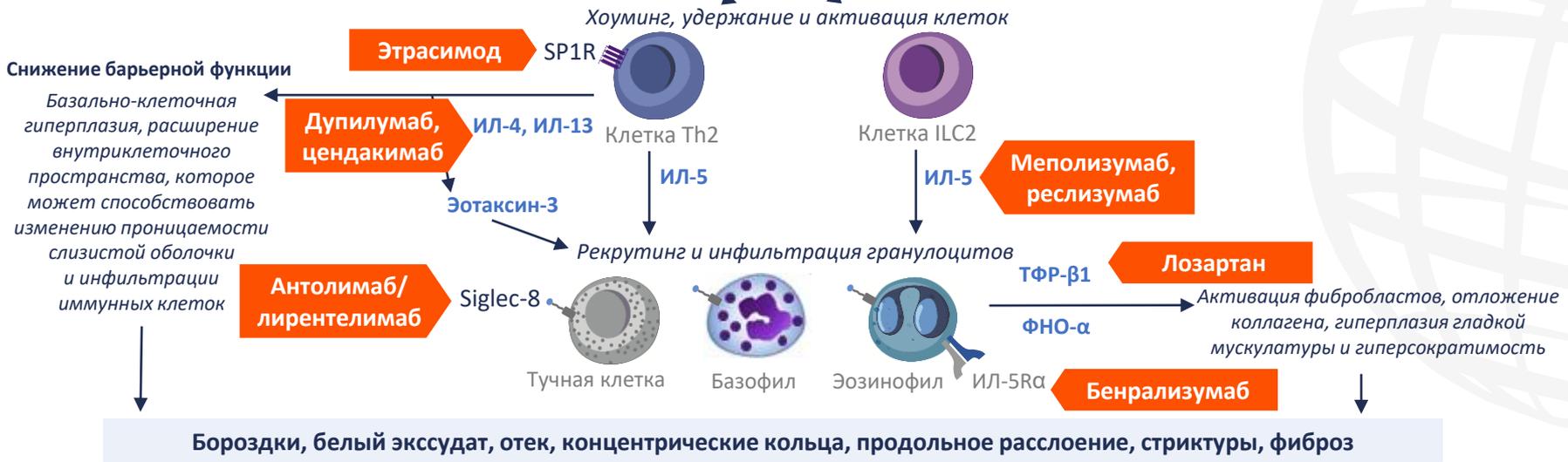
Разрабатываемые препараты, направленные на патофизиологию ЭоЭ¹⁻⁵

Пищевые аллергены, аэроаллергены, микроорганизмы



Дополнительные факторы, повышающие предрасположенность к заболеванию

- Атопия
- Генетические факторы
- Факторы окружающей среды



ИЛ-5Rα: α рецептор ИЛ-5; ТФР-β: трансформирующий фактор роста β; ФНО-α: фактор некроза опухоли α; ILC2: врожденные лимфоидные клетки 2-го типа; Siglec-8: Ig-подобный лектин 8, связывающийся с сialовой кислотой; SP1R: рецептор сфингозин1-фосфата; Th2: клеткаТ-хелпер 2-го типа; TSLP: тимусный стромальный лимфопоэтин.
 1. Muir A, Falk GW. *JAMA*. 2021;326:1310–18; 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.

Результаты лечения ЭоЭ дупилумабом



Ретроспективный анализ карт пациентов, которым был назначен дупилумаб для лечения основного atopического заболевания*, с клиническим диагнозом ЭоЭ (N=45)¹

Гистология¹ (последующее наблюдение, n=26) Общее улучшение (до и после лечения дупилумабом):
52,9 по сравнению с 4,5 eos/hpf, p<0,001, 22 пациента <6 eos/hpf

Улучшение симптоматики ЭоЭ (последующее наблюдение, n=34)¹ 28/28 пациентов, у 6 пациентов отсутствовали симптомы до начала лечения дупилумабом

Сокращение применения препаратов для лечения ЭоЭ/расширение рациона¹ 29/29 пациентов

Дупилумаб значительно улучшил гистологический контроль ЭоЭ, улучшил контроль симптомов ЭоЭ и привел к сокращению применения препаратов для лечения ЭоЭ/расширению рациона при назначении для лечения основного atopического заболевания¹



Состоящее из трех частей (А, В и С) плацебо-контролируемое исследование III фазы по изучению применения дупилумаба у подростков/взрослых с ЭоЭ (LIBERTY EoE TREET, NCT03633617)²

Часть В: пациенты были рандомизированы для получения еженедельно дупилумаба 300 мг (n=80) или плацебо (n=79)²

Клинические и гистологические результаты на неделе 24 после лечения дупилумабом по сравнению с плацебо:²

Гистологическая ремиссия[†]

58,8 % по сравнению с 6,3 %
(p<0,0001)

Улучшение дисфагии

Абсолютные изменения
среднеквадратичного
среднего показателя оценки
при помощи DSQ:
-23,78 по сравнению с -13,86
(p<0,0001)

Безопасность

Всего TEAE:
83,8 % по сравнению с 70,5 %
Наиболее частые TEAE:
реакции в месте инъекции
(37,5 % по сравнению
с 33,3 %), лихорадка
(6,3 % по сравнению с 1,3 %)

Еженедельное применение дупилумаба было связано со значительными улучшениями симптомов ЭоЭ в течение 24 недель по сравнению с плацебо у пациентов, большая часть которых достигла гистологической ремиссии; дупилумаб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности²

*Причина назначения дупилумаба: АД (n=27), астма (n=11), применение из соображений гуманности (n=4), назальные полипы (n=3); [†]Пиковое количество внутриэпителиальных эозинофилов пищевода ≤6 eos/hpf.

АД: atopический дерматит; ЭоЭ: эозинофильный эзофагит; DSQ: Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ); eos: эозинофилы; hpf: в поле зрения; TEAE: нежелательное явление, возникшее после начала лечения.

1. Spergel B, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;00:1-5; 2. Rothenberg M, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:AB312.