



# Эффективность монотерапии топическими глюкокортикостероидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ

А.А. Макушина\*, О.А. Сторонова, А.С. Трухманов, Т.Л. Лапина, В.Т. Ивашкин

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Актуальность проблемы:** Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — вторая по распространенности причина развития эзофагита. Топические глюкокортикостероиды (ГКС) представляют собой перспективную группу препаратов для достижения и поддержания клинической и гистологической ремиссии у данных пациентов.

**Цель:** оценить эффективность топических ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ.

**Методы.** Систематический поиск литературы с использованием определенных ключевых слов проводился до 20 марта 2021 года включительно в базах данных MEDLINE/PubMed, EMBASE (Excerpta Medica) и Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov.

**Результаты.** 390 пациентов из 5 исследований были включены в данный систематический обзор с метаанализом. Метаанализ показал, что топические ГКС по сравнению с плацебо имели более высокую эффективность в достижении (отношение шансов (ОШ) 75,77; 95 % доверительный интервал (ДИ): 21,8–263,41,  $p < 0,001$ ) и поддержании полной гистологической ремиссии (ОШ 103,65; 95 % ДИ: 36,05–298,01,  $p < 0,001$ ) у пациентов с ЭоЭ. Также топические стероиды значительно облегчали симптомы заболевания по сравнению с плацебо при достижении и поддержании клинической ремиссии: ОШ 4,86; 95 % ДИ: 1,40–16,86,  $p = 0,01$ , и ОШ 11,06; 95 % ДИ: 4,62–26,45,  $p < 0,001$  соответственно.

**Выводы.** Топические ГКС представляют эффективную группу препаратов для достижения и поддержания гистологической и клинической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ.

**Ключевые слова:** эозинофильный эзофагит, топические глюкокортикостероиды, будесонид, флутиказон, поддерживающая терапия, дисфагия.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Для цитирования:** Макушина А.А., Сторонова О.А., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Эффективность монотерапии топическими глюкокортикостероидами в достижении и поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом: систематический обзор и метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(4):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis

Anastasia A. Makushina\*, Olga A. Storonova, Aleksandr S. Trukhmanov, Tatiana L. Lapina, Vladimir T. Ivashkin  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

**Background:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is the second most common cause of esophagitis. Topical steroids represent a promising group of drugs for inducing and maintaining clinical and histological remission in these patients.

**Objective.** To evaluate the effectiveness of topical steroids in inducing and maintaining clinical and histological remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Methods.** A systematic literature search using defined keywords was performed up to March 20, 2021 in the MEDLINE / PubMed, EMBASE (Excerpta Medica), and Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov databases.

**Results.** 390 patients from 5 studies were included in this systematic review with meta-analysis. The meta-analysis showed that topical steroids, compared with placebo, was more effective in inducing (odds ratio (OR) 75.77; 95 % confidence interval (CI): (21.8; 263.41),  $p < 0.001$ ) and maintaining complete histological remission (OR 103.65; 95 % CI: (36.05; 298.01),  $p < 0.001$ ) in patients with EoE. Also, topical steroids significantly relieved disease symptoms compared with placebo in inducing and maintaining clinical remission (OR 4.86; 95 % CI: (1.4; 16.86),  $p = 0.01$ ) and (OR 11.06; 95 % CI: (4.62; 26.45),  $p < 0.001$ ) respectively.

**Conclusions.** Topical steroids represent an effective group of drugs for inducing and maintaining histologic and clinical remission in adolescent and adult patients with EoE.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, topical steroids, budesonide, fluticasone, maintenance therapy, dysphagia

**Conflict of interest.** All authors declare no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

**For citation:** Makushina A.A., Storonova O.A., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Ivashkin V.T. Efficacy of Topical Corticosteroid Monotherapy in Inducing and Maintaining Clinical and Histologic Remission in Adolescent and Adult Patients with Eosinophilic Esophagitis: a Systematic Review and Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2022;32(4):27–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-27-37>

## Введение

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) — это хроническое иммуноопосредованное заболевание, которое характеризуется симптомами эзофагеальной дисфункции и выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода (СО) (>15 эозинофилов в поле зрения,  $\times 400$ ) при отсутствии вторичных причин эозинофилии [1–3]. За последние десятилетия заболеваемость и распространенность ЭоЭ резко увеличились, и согласно результатам крупного метаанализа, проведенного в 2019 году, в странах Европы и Северной Америки среди взрослого населения составили 7,7 заболевшего на 100 тысяч человек в год (95 % ДИ: 1,8–17,8;  $I^2 = 99,9$  %) и 42,2 случая на 100 тысяч человек (95 % ДИ: 31,1–55,0;  $I^2 = 99,9$  %) соответственно [4]. По данным ретроспективного анализа группы авторов из Нидерландов, заболеваемость ЭоЭ за последние 25 лет возросла в несколько раз: от 0,01 заболевшего на 100 тысяч человек в год в 1995 году (95 % ДИ: 0,0–0,04) до 3,16 заболевшего на 100 тысяч человек в год в 2019 году (95 % ДИ: 2,90–3,44) [5]. В основе заболевания лежит сочетание генетической предрасположенности, нарушения иммунного ответа и воздействия аллергенов окружающей среды. Наиболее характерные проявления заболевания — дисфагия, в том числе проявляющаяся эпизодами вклинения пищевого комка в пищевод, и боль в грудной клетке, не ассоциированная с актом глотания [1, 3, 6]. ЭоЭ существенно влияет на качество жизни, затрагивая не только физическое, но и психоэмоциональное состояние пациентов [7].

Топические ГКС представляют собой препараты первой линии, доказавшие эффективность в достижении клинической и гистологической ремиссии [3, 8]. Проведено множество исследований, демонстрирующих безопасность, высокую эффективность и приверженность терапии топическими ГКС [1, 9–11], однако вариабельность критериев включения и определения гистологической

и клинической ремиссии, суточных дозировок, длительности терапии и формы препаратов затрудняет сравнительный анализ исследований. Ввиду того что ЭоЭ имеет хроническое рецидивирующее течение, у большинства пациентов после прекращения приема препаратов симптомы заболевания возвращаются [12, 13]. К тому же длительная поддерживающая терапия в терапевтических дозах ассоциирована со снижением риска развития подслизистого фиброза и возникновения эпизодов вклинения пищевого комка в пищевод [13, 14]. Таким образом, достижение ремиссии и поддерживающая терапия представляют собой неотъемлемую часть лечения пациентов с ЭоЭ, однако на сегодня день все еще продолжаются исследования по подбору оптимального режима применения, формы препаратов и критериев достижения ремиссии, а данные о долгосрочной терапии топическими ГКС немногочисленны и не структурированы. Цель текущего систематического обзора с метаанализом заключается в оценке эффективности топических ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ.

## Материалы и методы

### Поиск литературы

Поиск литературы был проведен в базах данных MEDLINE/PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), EMBASE (Excerpta Medica), Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrial.gov. В качестве поискового запроса использовались термины (“Fluticasone” OR “Budesonide” OR “Topical corticosteroids” OR “Topical steroids”) AND (“Eosinophilic Esophagitis” OR “EoE” OR “Eosinophilic Oesophagitis”). Дата последнего поиска — 20.03.2021 г. Мы ограничили поиск исследованиями на английском языке и исследованиями с участием людей (human studies). Три рецензента проверили выдержки из результатов поиска в базе

данных в соответствии с критериями включения и исключения. Отобранные исследования были проанализированы, соответствующие данные были извлечены. Систематические обзоры и метаанализы, опубликованные по той же теме, были изучены для дальнейших ссылок. Обзор был написан согласно протоколу PRISMA [15].

### Критерии включения и исключения

Критерии включения: препараты, включенные в поисковый запрос, — топические глюкокортикостероиды (флутиказон, будесонид) в любой форме (аэрозоль, суспензия) были одобрены для клинического применения при эозинофильном эзофагите. Рандомизированные клинические исследования (РКИ), включая исследования III фазы, в которых сравнивали монотерапию топическими глюкокортикостероидами и терапию плацебо при эозинофильном эзофагите, были включены в метаанализ. Другие критерии включения: возраст старше 14 лет, представление результатов эффективности терапии, таких как достижение и поддержание гистологической ремиссии (<15 эозинофилов в поле зрения,  $\times 400$ ) и клинической ремиссии (положительная динамика симптома дисфагии, эпизодов вклинивания пищевого комка в пищевод и боли в грудной клетке, не ассоциированной с актом глотания). При поддерживающей терапии длительность ремиссии должна составлять не менее 6 месяцев.

Критерии исключения: работы без исходных данных, такие как систематические обзоры и метаанализы, описания отдельных случаев, исследования типа «случай-контроль», доклинические исследования, клинические исследования I–II фазы, обзоры и мнения экспертов, а также исследования, результаты которых опубликованы только в форме тезисов, исключались из данного метаанализа. Исследования комбинированной терапии топическими ГКС с другими лечебными методами также были исключены. Был проведен ручной поиск ссылок в обнаруженных статьях для выявления дополнительных исследований, которые могут представлять интерес.

### Статистический анализ

Результаты были выражены в виде стандартизированной разности средних значений для количественных переменных и отношения шансов (ОШ) для категориальных переменных с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Описательные статистики были рассчитаны для обобщающего анализа в отношении каждого интересующего показателя на основе данных, представленных в отдельных исследованиях. Частоты исходов были взвешены в соответствии с количеством пациентов в каждой серии случаев. Неоднородность включенных исследований оценивалась тестом Q Кокрана и индексом гетерогенности ( $I^2$ ).  $I^2 > 40$  % рассматривался

как показатель высокой гетерогенности, и в таких случаях использовалась модель случайных эффектов. Высокие значения  $I^2$  связаны с высоким значением Q статистики, что проявляется в статистической значимости гетерогенности ( $p < 0,05$ ).  $I^2 < 40$  % рассматривалась как незначительная гетерогенность, в таких случаях использовалась модель фиксированного эффекта. Все статистические анализы в этом исследовании были выполнены с помощью статистической программы RevMan 5.4 (Cochrane Collaboration, Oxford, Великобритания). Оценка риска систематических ошибок исследований проводилась с помощью опросника Cochrane Collaboration для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях [16]. Следующая формула была использована для перевода медианы в среднее арифметическое при отсутствии предоставления данных в исследовании [17]:

$$\bar{x} \approx \frac{a + 2m + b}{4},$$

где  $x$  — среднее,  $m$  — медиана,  $a$  — минимум,  $b$  — максимум.

## Результаты

Первоначальный поиск обнаружил 830 статей. Из них 597 были исключены, включая 250 дубликатов, 100 обзоров, 45 систематических обзоров и метаанализов, 165 клинических случаев, 37 клинических исследований I–II фазы, 223 статьи не соответствовали теме обзора. Из 10 статей, отобранных для подробного изучения, были исключены: две статьи представляли собой ретроспективные исследования, три исследования включали в себя сравнение и описание нескольких лечебных методов. В результате 5 РКИ, оценивающих эффективность монотерапии топическими ГКС в достижении и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом, были включены в метаанализ (рис. 1). Поскольку одно исследование включало 2 режима дозирования, то при проведении метаанализа результаты оценивались отдельно для каждой группы вмешательства с использованием одной контрольной группы [18].

## Характеристики исследований

Основные характеристики каждого исследования включены в таблицу 1. В наш метаанализ было включено пять РКИ с участием в общей сложности 390 пациентов. Флутиказон применялся в одном исследовании с участием 34 пациентов [19], будесонид — в четырех исследованиях с участием 356 пациентов [18, 20–22]. Дизайн всех исследований был разработан для сравнения терапии топическими ГКС и плацебо в достижении или при поддержании ремиссии при ЭоЭ. Три

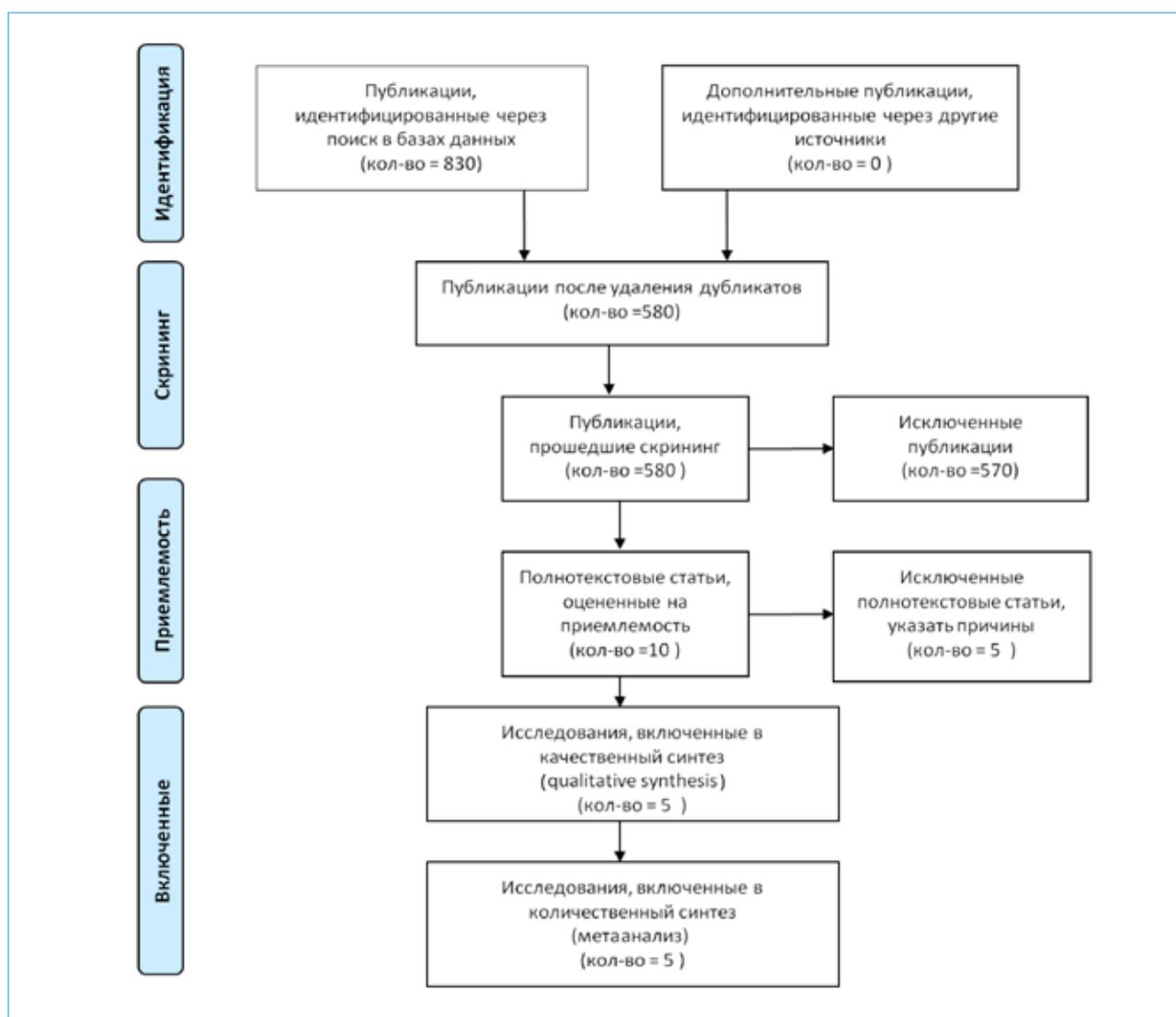


Рис. 1. Блок-схема. Алгоритм включения публикаций

исследования были посвящены индукции клинической и гистологической ремиссии [19–21], два исследования — поддержанию ремиссии [18, 22]. Флутиказон использовался и доставлялся в виде аэрозоля для проглатывания, будесонид применялся либо в виде суспензии [20, 22], либо в таблетках, диспергируемых во рту [18, 21]. Всем пациентам была проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией до начала и в конце лечения для количественной оценки изменения количества эозинофилов в биоптате СО, а также предоставлены специализированные опросники для определения динамики клинического ответа. Все пять исследований представили данные о гистологическом и клиническом ответе и были включены в метаанализ. При оценке риска систематической ошибки большинство включенных исследований продемонстрировали удовлетворительное качество. Основные результаты всех РКИ представлены в таблице 2.

### Гистологическая ремиссия

Во всех исследованиях гистологический ответ определяли как изменение количества персистирующих в СО пищевода эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения на основании морфологического исследования биоптатов до и после терапии. В большинстве исследований были предоставлены данные об изменении пикового количества эозинофилов, в одном исследовании — об изменении среднего количества (табл. 1). Однако доказано, что эти показатели коррелируют между собой [23].

Во всех исследованиях продемонстрировано преимущество как индукционной, так и поддерживающей терапии топическими ГКС по сравнению с плацебо (табл. 2). Метаанализ 3 исследований, посвященных достижению гистологической ремиссии подростков и взрослых пациентов с ЭоЭ, показал высокую эффективность данной группы

Таблица 1

Исследование, год	Straumann et al., 2010 [20]	Lucendo et al., 2019 [21]	Alexander et al., 2012 [19]	Straumann et al., 2020 [18]	Straumann et al. 2011 [20]
Дизайн исследования	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ	РКИ
Длительность терапии	Индукционная терапия 15 дней	Индукционная терапия 6 недель	Индукционная терапия 6 недель	Поддерживающая терапия 48 недель	Поддерживающая терапия 50 недель
Количество пациентов (препарат/плацебо)	36 (18/18)	88 (59/29)	34 (19/15)	204 (68/68/68)*	28 (14/14)
Оценка эффективности терапии	<p>Гистологический ответ: полная ремиссия — среднее количество эозинофилов &lt; 5 эоз/ПЗВР</p> <p>Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии на <math>\geq 3</math> балла по сравнению с исходным уровнем*</p>	<p>Полная ремиссия определялась как сочетание гистологического и клинического ответа</p> <p>Гистологический ответ: полная ремиссия — пиковое количество эозинофилов &lt; 5 эоз/ПЗВР.</p> <p>Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии и одинофагии минимум по 2 балла за каждый показатель (NRS — numerical rating scale**)</p>	<p>Гистологический ответ: полная ремиссия — снижение пикового числа эозинофилов на 90 % и больше от исходного количества*</p> <p>Клинический ответ: полная ремиссия — отсутствие дисфагии**</p>	<p>Полная ремиссия определялась как сочетание гистологического и клинического ответа.</p> <p>Гистологический ответ: полная ремиссия — пиковое количество эозинофилов &lt; 5 эоз/ПЗВР.</p> <p>Клинический ответ: полная ремиссия — снижение показателей дисфагии и одинофагии минимум по 2 балла за каждый показатель (NRS — numerical rating scale**)</p>	<p>Гистологический ответ: полная ремиссия — среднее количество эозинофилов &lt; 5 эоз/ПЗВР</p> <p>Клинический ответ: полная ремиссия — показатели дисфагии на уровне <math>\leq 2</math> баллов*</p>
Препарат, форма и дозировка	Будесонид суспензия 1 мг $\times$ 2 р/д	Будесонид ородиспергируемая таблетка 1 мг $\times$ 2 р/д	Флутиказон в аэрозоле (глоток) 800 мкг $\times$ 2 р/д	Будесонид ородиспергируемая таблетка 1-й режим: 500 мкг $\times$ 2 р/д 2 режим: 1 мг $\times$ 2 р/д	Будесонид суспензия 250 мкг $\times$ 2 р/д
	* Невалидизированная рейтинговая шкала дисфагии (от 0 до 9)	* Числовая рейтинговая шкала выраженности одинофагии и дисфагии (от 0 до 10)	* Исходное пиковое количество эозинофилов было $\geq 20$ эоз / ПЗВР ** Оценка производилась по 2-недельному варианту опросника Mayo Dysphagia Questionnaire	* Использовались 2 режима дозировки ** Числовая рейтинговая шкала выраженности одинофагии и дисфагии (от 0 до 10)	* Невалидизированная рейтинговая шкала дисфагии (от 0 до 9)

Таблица 2.

№	Авторы, год	Дизайн исследования	Количество пациентов (ГКС/плацебо)	Воздействие/лечение	Количество эозинофилов в поле зрения х400 EOS count/HPF (M±SD)					
					ГКС			Плацебо		
					До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Strauman et al. (2010)	Рандомизированное клиническое исследование	36 (18/18)	Суспензия будесонида 1 мг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 68,2 ± 37,7 Пик эозинофилов 147,8 ± 61,3	Среднее число эозинофилов 5,5 ± 9,4 Пик эозинофилов 17,7 ± 26,7	Среднее число эозинофилов 62,3 ± 37,1 Пик эозинофилов 134,8 ± 86,7	Среднее число эозинофилов 56,5 ± 39,9 Пик эозинофилов 125,6 ± 67,6		
2	Lucendo et al. (2019)	Рандомизированное клиническое исследование	88 (59/29)	Ородиспергируемая таблетка будесонида vs плацебо	Пик эозинофилов 242 ± 141	Пик эозинофилов 16 ± 69	Пик эозинофилов 239 ± 125	Пик эозинофилов 224 ± 95		
3	Alexander et al. (2012)	Рандомизированное клиническое исследование	34 (19/15)	Флутиказона пропionatoн 800 мкг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 40,95 ± 19,25** Пик эозинофилов 50 ± 20	Среднее число эозинофилов 8 ± 8 Пик эозинофилов 13,5 ± 12,5	Среднее число эозинофилов 30,25 ± 13,5 Пик эозинофилов 44 ± 15	Среднее число эозинофилов 45,7 ± 34 Пик эозинофилов 56 ± 33		
4	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 0,5 мг vs плацебо	Пик эозинофилов 0 ± 1,4	Пик эозинофилов 38 ± 112,6	Пик эозинофилов 1 ± 3,6	Пик эозинофилов 262 ± 216,3		
5	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергируемая таблетка будесонида 1 мг vs плацебо	Пик эозинофилов 0 ± 1,7	Пик эозинофилов 21 ± 64,0	Пик эозинофилов 1 ± 3,6	Пик эозинофилов 262 ± 216,3		
6	Straumann et al. (2011)	Рандомизированное клиническое исследование	28 (14/14)	Суспензия будесонида 0,25 мг vs плацебо	Среднее число эозинофилов 0,4 ± 0,9	Среднее число эозинофилов 31,8 ± 41,2	Среднее число эозинофилов 0,7 ± 2,2	Среднее число эозинофилов 65,0 ± 43,0		
№	Авторы, год	Дизайн исследования	Количество пациентов (ГКС/плацебо)	Воздействие/лечение	Симптомы (M±SD/%)					
					ГКС			Плацебо		
					До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Strauman et al. (2010)	Рандомизированное клиническое исследование	36 (18/18)	Суспензия будесонида 1 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 5,61 ± 1,33	Шкала дисфагии 2,22 ± 2,07	Шкала дисфагии 5,33 ± 0,97	Шкала дисфагии 4,72 ± 1,96		

2	Lucendo et al. (2019)	Рандомизированное клиническое исследование	88 (59/29)	Ородиспергуемая таблетка будесонида vs плацебо	Шкала дисфагии 34,6 ± 16,1	Шкала дисфагии 14,5 ± 16,4	Шкала дисфагии 36,4 ± 12,4	Шкала дисфагии 24,9 ± 11,0
3	Alexander et al. (2012)	Рандомизированное клиническое исследование	34 (19/15)	Флутиказона пропионат 800 мкг vs плацебо	—	—	—	—
4	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергуемая таблетка будесонида 0,5 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 1 ± 0,9	Шкала дисфагии 0 ± 2,0	Шкала дисфагии 1 ± 0,8	Шкала дисфагии 3 ± 2,9
5	Straumann et al. (2020)*	Рандомизированное клиническое исследование	136 (68/68)	Ородиспергуемая таблетка будесонида 1 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 1 ± 0,9	Шкала дисфагии 0 ± 1,8	Шкала дисфагии 1 ± 0,8	Шкала дисфагии 3 ± 2,9
6	Straumann et al. (2011)	Рандомизированное клиническое исследование	28 (14/14)	Суспензия будесонида 0,25 мг vs плацебо	Шкала дисфагии 0,79 ± 1,37	Шкала дисфагии 2,29 ± 2,43	Шкала дисфагии 0,71 ± 1,20	Шкала дисфагии 4,0 ± 2,18

препаратов (рис. 2): ОШ 75,77 (95 % ДИ: 21,80–263,41),  $p < 0,001$ . Поскольку индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 53 %, в расчетах использована модель случайных эффектов. При количественном анализе клинических исследований, посвященных поддержанию гистологической ремиссии у данной группы пациентов, выявлены даже более значимые результаты (рис. 3): ОШ 103,65 (95 % ДИ: 36,05–298,01),  $p < 0,001$ . Индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 0 %, соответственно, была использована модель фиксированного эффекта.

### Клиническая ремиссия

В большинстве исследований основным критерием оценки клинического ответа была динамика симптома дисфагии (рис. 1), а в двух исследованиях – дополнительно одинофагии [18, 21]. В работе Alexander et al. [19] в качестве оценочной шкалы использовался 2-недельный вариант опросника Mayo Dysphagia Questionnaire [24]. Lucendo et al. [21] и Straumann et al. [18] оценивали клиническую ремиссию с помощью числовой рейтинговой шкалы дисфагии и одинофагии кратностью от 0 до 10 баллов в зависимости от степени тяжести проявления симптомов. В исследованиях Straumann et al. [20, 22] применяли невалидизированную рейтинговую шкалу. Данные оценочных шкал до и после лечения представлены в таблице 2.

Согласно результатам нашего метаанализа топические ГКС показали бóльшую эффективность, чем плацебо, в достижении и при поддержании клинической ремиссии: ОШ 4,86 (95 % ДИ: 1,40–16,86),  $p = 0,01$ , и ОШ 11,06 (95 % ДИ: 4,62–26,45),  $p < 0,001$  соответственно. Индекс гетерогенности ( $I^2$ ) составил 61 и 44 %, в расчетах использована модель случайных эффектов.

### Обсуждение

Основной целью нашего систематического обзора с метаанализом была оценка эффективности топических стероидов по сравнению с плацебо в терапии ЭоЭ у подростков и взрослых пациентов. В результате тщательного отбора в количественный анализ было включено пять РКИ. Во всех исследованиях основным критерием эффективности было достижение клинической и гистологической ремиссии, что соответствует последним российским и европейским клиническим рекомендациям [1, 3]. В ходе выполнения метаанализа мы получили данные, однозначно свидетельствующие о преимуществе терапии топическими ГКС перед плацебо как в достижении, так и при поддержании гистологической и клинической ремиссии заболевания. В нескольких крупных метаанализах данные об эффективности топических стероидов при индукции и поддержании гистологической ремиссии полностью коррелируют с полученными нами результатами, однако эффективность препаратов

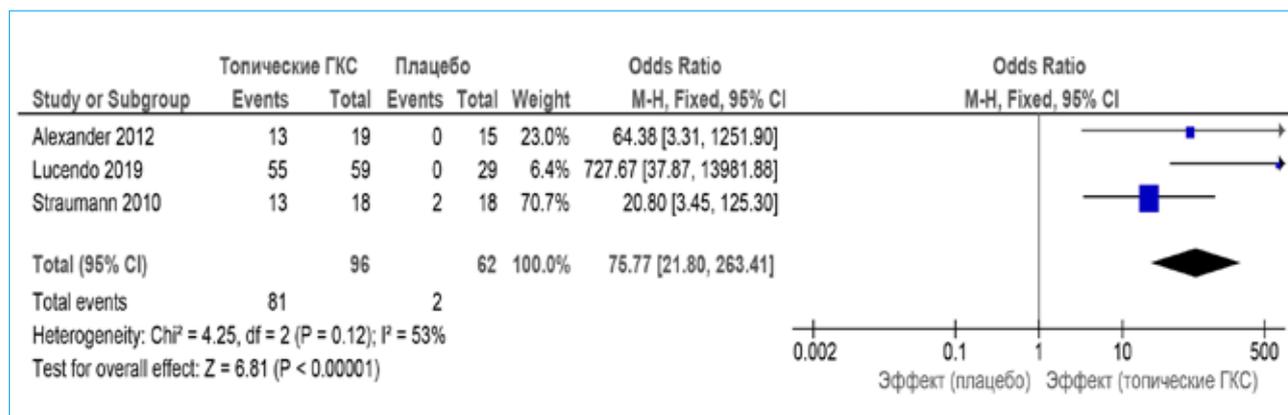


Рис. 2. Эффективность топических глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо в достижении гистологической ремиссии

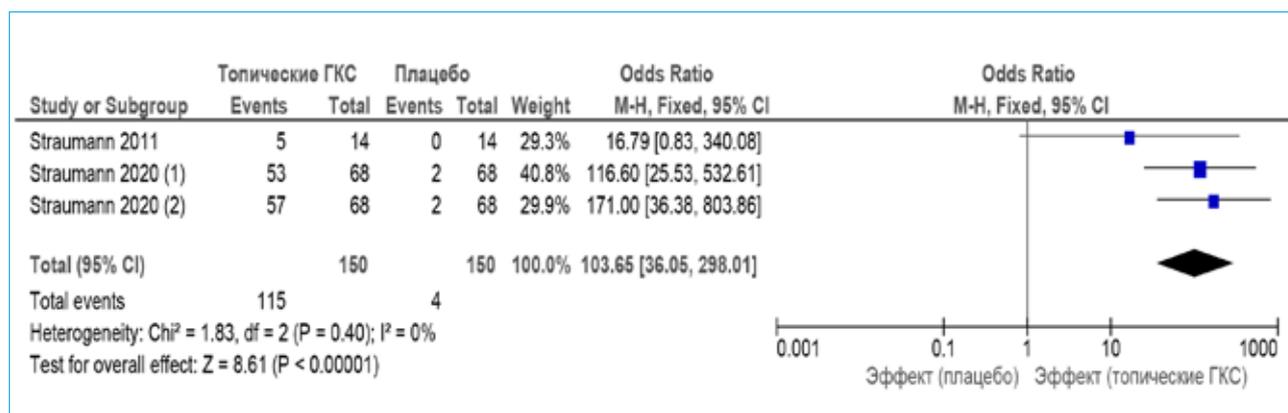


Рис. 3. Эффективность топических глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо при поддержании гистологической ремиссии

в достижении и при поддержании клинического ответа в данных исследованиях была несколько ниже либо не достигла статистической значимости в сравнении с плацебо [9, 25]. Вероятнее всего, данное расхождение ассоциировано с изучением терапевтического эффекта как среди взрослых пациентов, так и среди детской популяции, которая характеризуется более разнообразными клиническими проявлениями.

Во всех исследованиях, посвященных индукционной терапии, отмечалось быстрое достижение гистологической ремиссии при приеме и будесонида, и флутиказона, в то время как для клинического ответа требовалось более продолжительное терапевтическое воздействие. В работе Lucendo et al. [21] длительность индукционной терапии составила 6 недель, к концу лечения гистологической ремиссии достигли 93,2 % пациентов основной группы, тогда как клинической ремиссии — только 59,3 % пациентов. После основной части исследования проводилась дополнительная фаза открытого наблюдения продолжительностью 6 недель, в которой принимали участие пациенты группы контроля и пациенты основной группы, не ответившие на исходную терапию будесонидом. Доза и способ доставки препарата были идентичны

первой фазе исследования. В результате к 12-й неделе терапии будесонидом 84,7 % (50 из 59) пациентов достигли полной клинико-гистологической ремиссии. Замедленный клинический ответ, вероятнее всего, обусловлен процессом ремоделирования как патофизиологическим проявлением заболевания, проявляющимся развитием подслизистого фиброза и формированием стриктур, особенно при длительном отсутствии терапии. Показано, что при лечении топическими ГКС экспрессия генов, ассоциированных с ремоделированием тканей, в частности TGF- $\beta$ 1 и тенасцина C, значительно снижается, что не исключает возможности предотвращения ремоделирования, а также обратимости данного процесса при продолжительной терапии [20, 22, 26, 27].

При сравнительном анализе различных способов доставки и режимов дозирования препаратов выявлено преимущество жидкой формы для перорального применения (суспензия, ородиспергируемая таблетка) перед аэрозолем вследствие более длительного контакта со слизистой оболочкой и продолжительного терапевтического эффекта. Оптимальная доза будесонида при достижении ремиссии заболевания составляет 1 мг два раза в сутки, флутиказона — 800 мкг два раза в сутки.

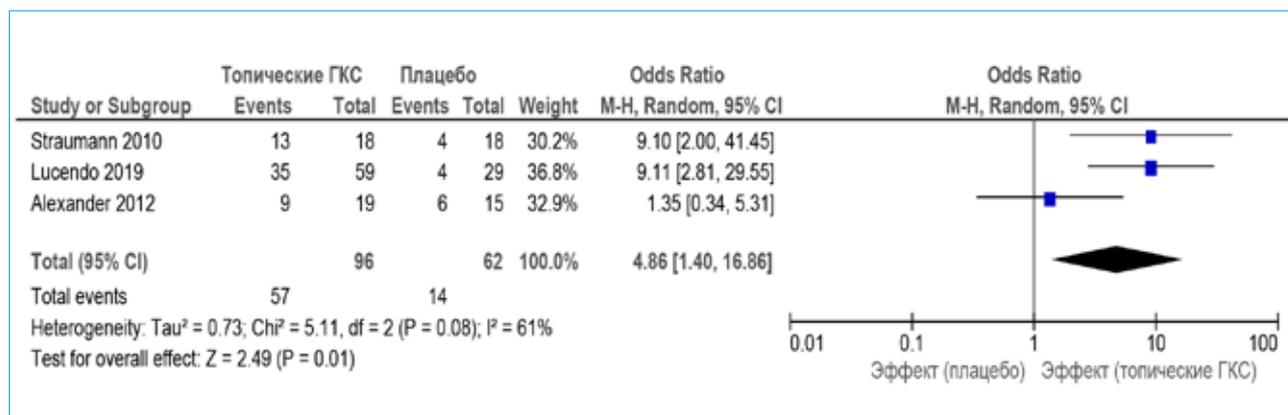


Рис. 4. Эффективность топических глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо в достижении клинической ремиссии

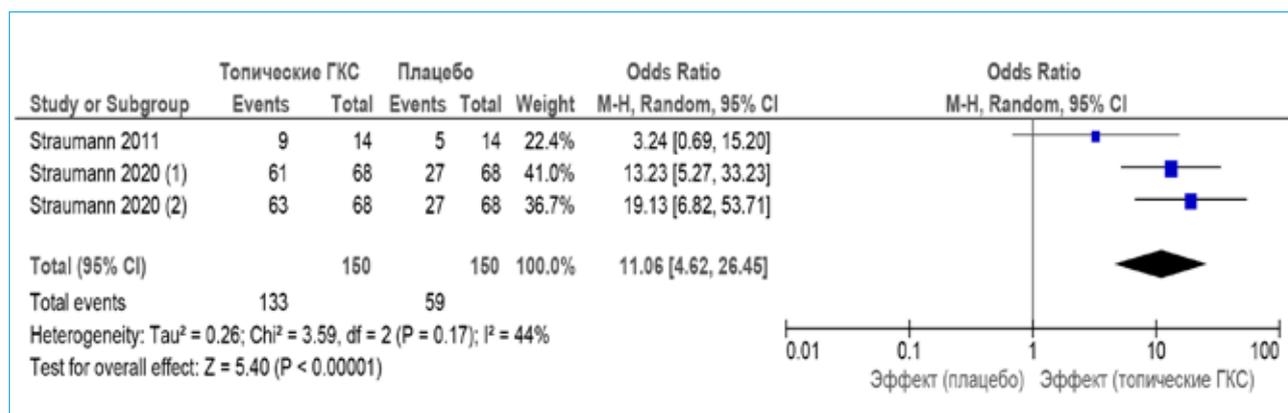


Рис. 5. Эффективность топических глюкокортикостероидов по сравнению с плацебо при поддержании клинической ремиссии

В исследовании Straumann et al. [18], посвященном изучению различных режимов дозирования будесонида при длительном поддержании ремиссии ЭоЭ, не выявлено статистически значимого различия между применением препарата 1 мг два раза в сутки и 2 мг два раза в сутки, оба режима продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. В ранее опубликованном исследовании Straumann et al. отмечено, что поддерживающая терапия будесонидом в дозе 250 мкг два раза в сутки по эффективности лишь незначительно превосходит плацебо и не подходит для длительного поддержания гистологической и клинической ремиссии заболевания [22]. Таким образом, будесонид в дозе 1 мг два раза в сутки представляет собой оптимальный выбор при поддерживающей терапии ЭоЭ.

Во всех исследованиях топические стероиды продемонстрировали высокую безопасность и отсутствие значимых побочных эффектов. Кандидоз пищевода в основной группе встречался в среднем у четверти пациентов, при этом в большинстве случаев носил бессимптомный характер и протекал в легкой форме. Особенность нашего исследования в том, что это первый систематический обзор и метаанализ, оценивающий комплексный эффект

терапии топическими ГКС как при индукции, так и при поддержании клинической и гистологической ремиссии у пациентов с ЭоЭ. Основное ограничение, с которым мы столкнулись в ходе работы, — малое количество опубликованных исследований, посвященных индукции и поддержанию ремиссии заболевания у подростков и взрослых пациентов. Также отсутствие единой валидизированной шкалы оценки клинических симптомов затрудняло оценку динамики клинического ответа.

## Заключение

Топические глюкокортикостероиды представляют собой эффективную группу препаратов для достижения и поддержания гистологической и клинической ремиссии у подростков и взрослых пациентов с эозинофильным эзофагитом по сравнению с плацебо. Для дальнейшего исследования воздействия топических ГКС при терапии ЭоЭ необходимо большее количество проспективных клинических исследований, посвященных индукции и поддержанию ремиссии, а также разработка и применение единой валидизированной шкалы оценки клинических симптомов заболевания.

## Литература / References

1. Lucendo A.J., Molina-Infante J., Arias Á., von Arnim U., Bredenoord A.J., Bussmann C., et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;5:335–58. DOI: 10.1177/2050640616689525
2. Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018;154:319–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.06.067
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Андреев Д.Н., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2018;28:84–98. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Andreev D.N., Baranskaya E.K., et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):84–98 (In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98
4. Navarro P., Arias Á., Arias-González L., Laserna-Mendieta E.J., Ruiz-Ponce M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:1116–25. DOI: 10.1111/apt.15231
5. de Rooij W.E., Barendsen M.E., Warners M.J., van Rhijn B.D., Verheij J., Bruggink A.H., et al. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(7). DOI: 10.1111/nmo.14072
6. Gunasekaran T.S., Kory V., Sonawane S.S., Al Rasheed M.R.H., Adley B., Schwartz A., et al. Comprehensive Comparison of Dysphagia Predominant Eosinophilic Esophagitis: With and Without Food Impaction. *SN Compr Clin Med.* 2021;3:2134–40. DOI: 10.1007/s42399-021-00889-1
7. Taft T.H., Kern E., Keefer L., Burstein D., Hirano I. Qualitative assessment of patient-reported outcomes in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:769–74. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182166a5a
8. Hirano I., Chan E.S., Rank M.A., Sharaf R.N., Stollman N.H., Stukus D.R., et al. AGA Institute and the Joint Task Force on Allergy-Immunology Practice Parameters Clinical Guidelines for the Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;158:1776–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.038
9. Murali A.R., Gupta A., Attar B.M., Ravi V., Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31:1111–9. DOI: 10.1111/jgh.13281
10. Tan N. Di, Xiao Y.L., Chen M.H. Steroids therapy for eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16:431–42. DOI: 10.1111/1751-2980.12265
11. Dellon E.S., Katzka D.A., Collins M.H., Hamdani M., Gupta S.K., Hirano I., et al. Budesonide Oral Suspension Improves Symptomatic, Endoscopic, and Histologic Parameters Compared With Placebo in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2017;152:776–86.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.021
12. Greuter T., Safroneeva E., Bussmann C., Biedermann L., Vavricka S.R., Katzka D.A., et al. Maintenance Treatment Of Eosinophilic Esophagitis With Swallowed Topical Steroids Alters Disease Course Over A 5-Year Follow-up Period In Adult Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:419–28.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.045
13. Greuter T., Bussmann C., Safroneeva E., Schoepfer A.M., Biedermann L., Vavricka S.R., et al. Long-Term Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Swallowed Topical Corticosteroids: Development and Evaluation of a Therapeutic Concept. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:1527–35. DOI: 10.1038/ajg.2017.202
14. Kuchen T., Straumann A., Safroneeva E., Romero Y., Bussmann C., Vavricka S., et al. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69:1248–54. DOI: 10.1111/all.12455
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., Altman D., Antes G., et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097
16. Higgins J.P.T., Altman D.G., Gotzsche P.C., Jüni P., Moher D., Oxman A.D., et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2011;343:1–9. DOI: 10.1136/bmj.d5928
17. Hoer S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:1–10. DOI: 10.1186/1471-2288-5-13
18. Straumann A., Lucendo A.J., Miehle S., Vieth M., Schlag C., Biedermann L., et al. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2020;159:1672–85.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.039
19. Alexander J.A., Jung K.W., Arora A.S., Enders F., Katzka D.A., Kephart G.M., et al. Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:742–9.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.03.018
20. Straumann A., Conus S., Degen L., Felder S., Kummer M., Engel H., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology.* 2010;139:1526–37.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.07.048
21. Lucendo A.J., Miehle S., Schlag C., Vieth M., von Arnim U., Molina-Infante J., et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology.* 2019;157:74–86.e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.025
22. Straumann A., Conus S., Degen L., Frei C., Bussmann C., Beglinger C., et al. Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:400–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.017
23. Lai A.L., Girgis S., Liang Y., Carr S., Huynh H.Q. Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: A 5-year retrospective review in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;49:63–70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318184c917
24. McElhiney J., Lohse M.R., Arora A.S., Peloquin J.M., Geno D.M., Kuntz M.M., et al. The Mayo Dysphagia Questionnaire-30: Documentation of reliability and validity of a tool for interventional trials in adults with esophageal disease. *Dysphagia.* 2010;25:221–30. DOI: 10.1007/s00455-009-9246-8
25. De Heer J., Miehle S., Rösch T., Morgner A., Werner Y., Ehlken H., et al. Histologic and Clinical Effects of Different Topical Corticosteroids for Eosinophilic Esophagitis: Lessons from an Updated Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Digestion.* 2020. <https://doi.org/10.1159/000507571>.
26. Aceves S.S. Remodeling and fibrosis in chronic eosinophil inflammation. *Dig Dis.* 2014;32:15–21. DOI: 10.1159/000357004
27. Cheng E., Souza R.F., Spechler S.J. Tissue remodeling in eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol – Gastrointest Liver Physiol.* 2012; 303(11), G1175–G1187. DOI: 10.1152/ajpgi.00313.2012

**Сведения об авторах**

**Макушина Анастасия Алексеевна\*** — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: makushinanast@gmail.com;  
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

**Сторонова Ольга Андреевна** — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: storonova@yandex.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Трухманов Александр Сергеевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Лапина Татьяна Львовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: tatlapina@gmail.com;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Ивашкин Владимир Трофимович** — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

**Information about the authors**

**Anastasia A. Makushina\*** — graduate student, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: makushinanast@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

**Olga A. Storonova** — Cand. Sci. (Med.), Physician (functional diagnostics), Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova@yandex.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

**Aleksandr S. Trukhmanov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Disease Propaedeutics, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

**Tatiana L. Lapina** — Cand. Sci. (Med), Assoc. Prof., Chair of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435;  
Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

**Vladimir T. Ivashkin** — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Departmental Head, Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: ivashkin\_v\_t@staff.sechenov.ru;  
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 06.04.2022 Принята: 30.06.2022 Опубликовано: 30.09.2022  
Submitted: 06.04.2022 Accepted: 30.06.2022 Published: 30.09.2022

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author