

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. ПИРОГОВА Минздрава России)

КАФЕДРА ПУЛЬМОНОЛОГИИ
ФАКУЛЬТЕТ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ И ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ

Э.Х. Анаев, А.С. Белевский, Н.П. Княжеская, М.А. Макарова

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Учебное пособие

Под общей редакцией Э.Х. Анаева

Рекомендовано Центральным координационным методическим советом
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России для использования в
образовательном процессе в качестве учебного пособия

Москва

2024

ISBN: 978-1-84984-142-9

УДК 616

ББК 53.5

Авторский индекс

Авторский коллектив:

Анаев Эльдар Хусеевич

Белевский Андрей Станиславович

Княжеская Надежда Павловна

Макарова Марина Алексеевна

Под общей редакцией Э.Х. Анаева

Рецензенты:

1. Авдеев С.Н.

2. Баранова И.А.

Эозинофильные заболевания легких: учебное пособие / кол. авторов; под общ. ред. Э.Х. Анаева. // ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, 2024 г., 64 с.

Учебное пособие освещает вопросы этиологии, классификации, диагностики, дифференциальной диагностики и лечение распространенных социально значимых и редких заболеваний в рамках синдрома лёгочной эозинофилии, который часто встречается в практике врача любой специальности. В приложении приведен список литературы.

Пособие составлено в соответствии с действующим ФГОС по специальностям «Пульмонология», «Лечебное дело», «Педиатрия», рабочей программе по дисциплине «Эозинофильные заболевания легких».

Пособие предназначено для студентов старших курсов медицинских вузов, ординаторов терапевтических специальностей, аспирантов. Пособие может представлять интерес для врачей различных специальностей.

© Э.Х. Анаев, А.С. Белевский, Н.П. Княжеская, М.А. Макарова, 2024 г.

© ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, 2024 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Место дисциплины в структуре ФГОС ВО	5
Основные сокращения	6
Эозинофильные заболевания легких. Общие сведения	8
Эозинофильные заболевания легких неизвестной природы	9
Простая эозинофильная пневмония	11
Хроническая эозинофильная пневмония	12
Острая эозинофильная пневмония	16
Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом	21
Идиопатический гиперэозинофильный синдром	26
Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит	29
Эозинофильные заболевания легких известной природы	30
Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитарной инфекцией	30
Аллергический бронхолегочный аспергиллез	36
Бронхоцентрический гранулематоз	42
Эозинофильные пневмонии, вызванные лекарственными препаратами, токсинами и радиационно-индуцированные	44
Другие заболевания легких, связанные с эозинофилией	47
Различные заболевания, связанные с эозинофилией	52
Диагностический алгоритм при эозинофильных заболеваниях легких	53
Дифференциальная диагностика эозинофильных заболеваний легких	54
Контрольные вопросы	57
Тестовые задания	58
Заключение	62
Список рекомендуемой литературы	63

ПРЕДИСЛОВИЕ

Уважаемые коллеги!

Современный уровень медицины предъявляет высокие требования к подготовке и профессиональной переподготовке врачей. Врачи должны иметь глубокие знания в различных областях медицинской науки и практики, обладать навыками оказания медицинской помощи.

В распоряжении врача имеется достаточное число статей, монографий и, наконец, клинических рекомендаций, изданных ведущими экспертами и посвященных ведению больных с различными состояниями и заболеваниями. В клинической практике возникают трудности при наличии только синдромного диагноза, в частности «эозинофильное заболевание легких», и врачу приходится не только диагностировать состояние или заболевание, но и проводить дифференциальную диагностику не только распространенных заболеваний бронхолегочной системы, но и редких заболеваний, протекающих с вовлечением в патологический процесс бронхолегочного аппарата. Цель данного учебного пособия – помочь студентам старших курсов, ординаторам, аспирантам и практикующим врачам разных специальностей сориентироваться в некоторых сложных вопросах клинической медицины, овладеть алгоритмами диагностики и лечения различных эозинофильных легочных заболеваний.

Это учебное пособие написано преподавателем кафедры пульмонологии, имеющим большой опыт научной, лечебной и практической работы в современной клинике.

От автора

МЕСТО ДИСЦИПЛИНЫ В СТРУКТУРЕ ФГОС ВО

Учебное пособие составлено в соответствии с действующим ФГОС ВО – по специальности 31.08.45 Пульмонология, утвержденный Приказом Министерства образования и науки РФ «19» июля 2022 г. № 101; учебным планом по специальности 31.08.45 Пульмонология; рабочей программой по дисциплине «Эозинофильные заболевания легких». Учебная дисциплина «Эозинофильные заболевания легких» изучается как в очной, так и очно-заочной форме обучения.

Целью изучения учебной дисциплины «Эозинофильные заболевания легких» является формирование у студентов старших курсов, ординаторов, аспирантов и врачей разных специальностей клинического мышления, практических умений и навыков диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики распространенных социально значимых заболеваний, так и редких эозинофильных заболеваний легких.

Задачи, решаемые в ходе освоения программы учебной дисциплины:

- приобретение студентами, ординаторами и аспирантами знаний диагностических и лечебных алгоритмов эозинофильных заболеваний легких на основе международных и национальных клинических рекомендаций;
- обучение студентов, ординаторов, аспирантов и врачей разных специальностей диагностике и дифференциальной диагностике эозинофильных заболеваний легких;
- обучение студентов, ординаторов, аспирантов и врачей принципам рационального выбора лекарственных средств для лечения эозинофильных заболеваний легких;
- формирование навыков клинического обследования, интерпретации результатов лабораторных и инструментальных методов диагностики, освоение алгоритма постановки предварительного диагноза с последующим направлением на дополнительное обследование и к врачам смежных специальностей; алгоритма постановки развернутого клинического диагноза;
- формирование навыков ведения истории болезни;
- формирование навыков поиска, анализа и использования специализированных медицинских ресурсов;
- формирование навыков общения с пациентами, их представителями и коллегами по работе, медицинским персоналом.

Для изучения дисциплины необходимы знания, умения и навыки, формируемые предшествующими базовыми и профессиональными учебными дисциплинами.

После изучения дисциплины у обучающегося должны быть сформированы следующие компетенции: общекультурная – ОК-5; общепрофессиональные – ОПК-1, ОПК-4, ОПК-6; профессиональные – ПК-6, ПК-8, ПК-20.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
АБЛМ - аллергический бронхолегочный микоз
АНА – антинуклеарные антитела
БА – бронхиальная астма
БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
БГ – бронхоцентрический гранулематоз
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия
ГКС – глюкокортикостероиды
ГМ-КСФ – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов
ГПА – гранулематоз с полиангиитом
ГЭС – гиперэозинофильный синдром
ДАП - диффузное альвеолярное повреждение
ДДАХ - длительно действующие антихолинергические препараты
ДДБА – длительно действующие бета-агонисты
ДН – дыхательная недостаточность
ДСЛ - диффузионная способность легких
ЖЕЛ - жизненная емкость легких
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды
ИЗЛ - интерстициальное заболевание легких
ИЛ – интерлейкин
КОП – криптогенная организующаяся пневмония
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
МПА - микроскопический полиангиит
МПО - миелопероксидаза
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за первую секунду
ОЭП - острая эозинофильная пневмония
ПЭП - простая эозинофильная пневмония
РКИ - рандомизированные контролируемые исследования
СГКС – системные глюкокортикостероиды
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита
ФВД – функция внешнего дыхания
ФНО-α – фактор некроза опухолей-альфа
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХРС – хронический риносинусит
ХЭП - хроническая эозинофильная пневмония
ЦНС – центральная нервная система
ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

ЭЗЛ – эозинофильное заболевание легких
ЭКП – эозинофильный катионный протеин
ЭН – эозинофильный нейротоксин
ЭП – эозинофильная пневмония
ЭхоКГ – эхокардиография
ACR - Американская коллегия ревматологии
AERD - аспирин-индуцированное респираторное заболевание
ANCA – антинуклеарные цитоплазматические антитела
COVID-19 - коронавирусная инфекция COVID-19
CRTH2 - хемоаттрактант рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов
DRESS - лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями
EULAR - Европейская лига против ревматизма
HTLV-1 - Т-лимфотропный вирус 1 человека
GINA - глобальная инициатива по бронхиальной астме
GOLD - глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни лёгких
IgE - иммуноглобулин E
IgG – иммуноглобулин G
IgM – иммуноглобулин M
ILC-2 - врожденные лимфоидные клетки 2 типа
ISHAM - международное общество микологии человека и животных
JAK - янус-киназы
PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
pANCA – перинуклеарные ANCA
SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
Th2 - Т-хелперы 2 типа
TSLP - тимический стромальный лимфопоэтин

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Общие сведения

Эозинофильные заболевания легких (ЭЗЛ), или легочные эозинофилии, включают разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями легких на рентгенограмме или компьютерной томограмме высокого разрешения (КТВР), связанными с эозинофилией ткани легкого и/или периферической крови.

Диагноз ЭЗЛ ставится при наличии одного из следующих трех критериев: 1) инфильтраты в легких и эозинофилия периферической крови; 2) эозинофилия ткани легкого, подтвержденная при открытой биопсии или бронхобиопсии; 3) повышение числа эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ).

Воспалительный инфильтрат в легких кроме эозинофилов содержит макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения ЭЗЛ является уровень эозинофилов.

Заболевания легких, сопровождаемые эозинофилией

В настоящее время общепринятой классификации ЭЗЛ нет. В зависимости от причины возникновения ЭЗЛ подразделяются на три группы: идиопатические, вторичные и разные заболевания, связанные с легочной эозинофилией (табл. 1).

Таблица 1. Классификация ЭЗЛ.

ЭЗЛ неизвестной природы
<i>Идиопатические эозинофильные пневмонии</i>
• Простая эозинофильная пневмония (синдром Лёффлера)
• Хроническая эозинофильная пневмония (ХЭП)
• Острая эозинофильная пневмония (ОЭП)
• Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА)
• Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ГЭС)
• Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит
ЭЗЛ известной природы
<i>Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитарной инфекцией</i>
• Пневмония, вызванная аскаридами
• Инфекция <i>Strongyloides stercoralis</i>
• Тропическая легочная эозинофилия

• Эхинококкоз
• Эозинофильная пневмония при синдроме larva migrans
• Парагонимоз
• Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях
<i>Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы</i>
• Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА)
• Бронхоцентрический гранулематоз
<i>Эозинофильные пневмонии, ассоциированные с лекарственными препаратами и токсичными агентами, радиационно-индуцированные</i>
• Лекарственная эозинофилия
• Токсические реакции
• Лучевая терапия
Другие заболевания легких, связанные с эозинофилией
• Эозинофильная бронхиальная астма (БА)
• Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
• Эозинофильный бронхит
• Идиопатические интерстициальные пневмонии
• Легочный гистиоцитоз
• Трансплантация легких
• Легочная эозинофилия и COVID-19
• Другие воспалительные, инфекционные и злокачественные заболевания

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ НЕИЗВЕСТНОЙ ПРИРОДЫ

Эозинофильные пневмонии

Эозинофильная пневмония (ЭП) — это клинический термин, определяемый наличием легочных инфильтратов на фоне эозинофилии периферической крови, эозинофилии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или тканевой эозинофилии при биопсии легкого. Хотя за эозинофилию крови принято абсолютное содержание более 350 клеток/мкл, в последние годы ряд авторов за эозинофилию периферической крови принимают количество эозинофилов более 500 клеток/мкл. Легочная эозинофилия определяется содержанием 2% и более эозинофилов в цитогамме БАЛ. В то время как

легкая легочная эозинофилия может наблюдаться при хронических заболеваниях легких, таких как саркоидоз, идиопатические интерстициальные пневмонии и рак легкого, повышение доли эозинофилов в БАЛ более 25% является отличительной чертой первичной ЭП.

ЭП подразделяются на идиопатические формы (первичные ЭП) и патологические состояния разной этиологии, вызванные такими причинами, как лекарственные препараты, токсины, паразиты и некоторые хронические заболевания легких (вторичные ЭП). Первичные ЭП, в свою очередь, подразделяются на пневмонии при преимущественном поражении легких и пневмонии в рамках мультиорганного поражения. В табл. 2 представлена классификация ЭП, основанная на этиологии и поражении систем органов.

Таблица 2. Классификация ЭП в зависимости от причины.

Первичные ЭП
<i>Преимущественное поражение легких</i>
- ОЭП
- ХЭП
<i>Мультиорганное поражение</i>
- Идиопатический ГЭС
- ЭГПА
Вторичные ЭП
- Лекарственные препараты, токсины, радиация
- Паразитарные инфекции
- Непаразитарные инфекции: кокцидиомикоз, туберкулез
- Хронические заболевания легких

Исторически ЭП была впервые описана Löffler W. в 1932 г. в связи с аскаридозом, и позднее получила название «пневмония Леффлера». В 1952 г. Reeder W.H. & Goodrich В.Е. опубликовали несколько клинических случаев легочных инфильтратов с эозинофилией, включая ХЭП и ЭГПА. Crofton J.W. et al. позже опубликовали 16 случаев легочной эозинофилии с обзором 450 случаев из литературы и предложили следующую классификацию:

1. Простая легочная эозинофилия (синдром Лёффлера) с легкими симптомами и преходящими инфильтратами;
2. Пролонгированная легочная эозинофилия, характеризующаяся изменениями на рентгенограмме более 1 месяца;
3. Тропическая эозинофилия;
4. Легочная эозинофилия при БА;
5. Узелковый полиартериит.

Авторы упомянули «континуум от простых и преходящих изменений при синдроме Лёффлера до тяжелых и преимущественно фатальных манифестаций узелкового полиартериита». В 1969 г. Carrington C. et al. впервые опубликовали результаты подробного клинического анализа 9 пациентов с ХЭП, позже Allen J.N. et al. описали особенности клинической картины и течения болезни у 4 больных ОЭП.

Простая эозинофильная пневмония

Простая эозинофильная пневмония (ПЭП), или синдром Лёффлера, характеризуется летучими легочными инфильтратами, сопровождаемыми небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями (сухой кашель, одышка, свистящее дыхание), умеренной эозинофилией периферической крови и спонтанным разрешением в течение 1-2 недель. Основная причина ПЭП – аскаридоз и лекарственные препараты.

В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции (рис. 1). Рентгенологические проявления ПЭП включают мигрирующие (транзиторные) легочные инфильтраты, которые могут быть несегментарные, одиночные или множественные, обычно без четких границ, преимущественно в периферических отделах. КТВР выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом «венца»).

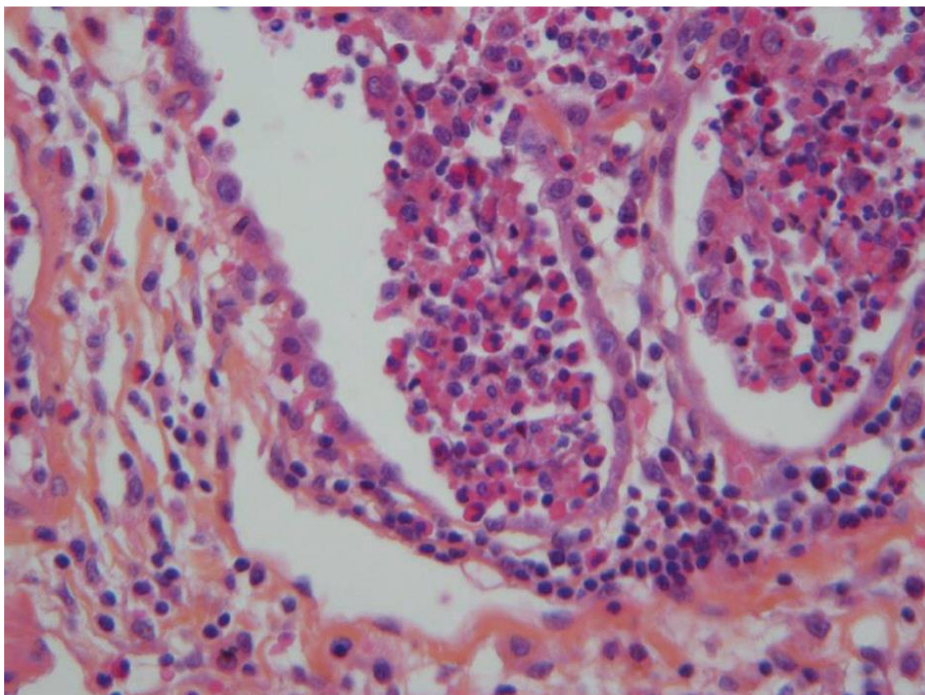


Рис. 1. Синдром Лёффлера: скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции. Окраска гематоксилин-эозином.

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный микоз, кандидиаз), новообразования. Преходящие легочные инфильтраты могут быть при других ЭЗЛ, включая АБЛА, ЭГПА и идиопатический ГЭС.

Лечение консервативное и включает бронходилататоры для облегчения симптомов. Как правило, назначение глюкокортикостероидов (ГКС) не требуется, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов в течение месяца. При ПЭП, вызванной приемом лекарственного препарата, в первую очередь следует его отменить. Прогноз благоприятный.

Хроническая эозинофильная пневмония

ХЭП представляет собой идиопатическое интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) с хроническим эозинофильным воспалением и инфильтрацией эозинофилами легочного интерстиция и альвеолярных пространств, обычно связанное с эозинофилией периферической крови и сопутствующей БА. Официальных согласованных рекомендаций по диагностике ХЭП нет. Диагноз ставится на основании исключения вторичных причин.

У большинства пациентов с ХЭП имеется эозинофильная БА до или после постановки диагноза, что позволяет предположить важную роль аллергических

механизмов в ее патогенезе. Повреждение тканей развивается при дегрануляции эозинофилов и, в большинстве случаев обратимо при лечении. Как и при эозинофильной БА, медиаторы Т2-воспаления, включая интерлейкин (ИЛ)-5, ИЛ-4, ИЛ-13 и иммуноглобулин Е (IgE), являются важными факторами в патогенезе ХЭП. Таким образом, генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) БА является потенциальным будущим направлением при лечении ХЭП.

Marchand E. et al. опубликовали 62 случая ХЭП, характеризующих клинические особенности заболевания. Преимущественно болеют некурящие лица среднего возраста, причем у женщин вероятность развития ХЭП выше в 2 раза. Хотя 6% пациентов моложе 20 лет, ХЭП у детей встречается крайне редко. В анамнезе у 50-60% больных имеется атопия, аллергический ринит - в 12-24%, лекарственная аллергия – в 10%, крапивница - в 10% случаев. У 2/3 больных ХЭП ранее была диагностирована БА. БА также может развиваться одновременно с ХЭП (15% случаев) или развиваться после ХЭП (в 12%), и требует длительного лечения оральными ГКС даже при отсутствии рецидива ХЭП.

У пациентов с ХЭП наблюдается хроническое или подострое начало прогрессирующей одышки и сухого, реже продуктивного, кашля, более в грудной клетке, обычно в течение 1-6 месяцев. В начале заболевания состояние больных обычно не тяжелое, хотя описаны случаи прогрессирования болезни в течение нескольких месяцев с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Кровохарканье бывает редко, до 10% случаев. Более чем у 1/3 пациентов выслушиваются сухие и влажные хрипы. Дыхательная недостаточность (ДН) встречается редко.

Официальных согласованных рекомендаций по диагностике ХЭП не существует. Диагноз ставится на основании исключения вторичных причин и при наличии легочных симптомов и клинико-рентгенологических признаков. Эозинофилия периферической крови у 95% пациентов более 1000 клеток/мкл. Также в анализах крови часто повышены тромбоциты, СОЭ и С-реактивный белок (СРБ), у 2/3 больных выявляется повышение уровня общего IgE, из них в 15% случаев выше 1000 МЕ/мл. Иногда могут обнаруживаться АНА. Значительно повышена концентрация эозинофильного нейротоксина (ЭН) в моче, указывающая на дегрануляцию активированных эозинофилов. Эозинофилия БАЛ в среднем более 58%.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у половины больных ХЭП выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения. У 64% пациентов определяется гипоксемия ($PaO_2 \leq 75$ мм рт.ст.). Снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) выявляется у 27% больных. На фоне лечения показатели легочной функции нормализуются у большинства пациентов. Однако у пациентов с первоначальной

эозинофилией БАЛ обструктивные нарушения могут сохраняться в течение длительного времени.

Часто описываемым рентгенологическим признаком ХЭП являются одно-, двусторонние гомогенные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, напоминающие криптогенную организирующую пневмонию (КОП), располагающиеся в верхушках и по периферии, так называемый «фотографический негатив отека легких» (рис. 2). Этот специфический признак наблюдается только примерно у четверти всех пациентов, у другой половины пациентов с ХЭП преобладают двусторонние консолидации верхних отделов легких, а у оставшейся четверти - мигрирующие инфильтраты. КТВР обычно выявляет уплотнения с воздушными бронхограммами. Затемнения по типу «матового стекла», полости, узелки и ретикулярные изменения, а также плевральный выпот встречаются редко.



Рис. 2. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции и КТВР грудной клетки пациента с ХЭП: двусторонние симметричные периферические затемнения (рентгенограмма); двусторонние симметричные субплевральные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, «фотонегатив отека легких» (КТВР).

На фоне лечения ГКС участки консолидации быстро уменьшаются в размерах и становятся менее интенсивными. В отличие от КОП узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, окруженные плотной консолидацией, встречаются крайне редко. В отличие от ОЭП, небольшой плевральный выпот выявляют только в 10% случаев, а увеличение лимфатических узлов средостения - в 17%.

Биопсия легкого редко требуется для установления диагноза. В биоптатах легких обнаруживаются обильная инфильтрация эозинофилами альвеол и интерстиция, многоядерные гигантские клетки, могут наблюдаться эозинофильные микроабсцессы с

некрозом или без него. Может встречаться ассоциированная организующая пневмония, фиброз минимальный без сопутствующего артериита.

Хотя ХЭП не относится к системным заболеваниям, у 30% пациентов встречаются изолированные и нетяжелые внелегочные проявления: анемия, артралгии, пурпура, изменения сегмента ST и зубца T на ЭКГ, перикардит, гепатомегалия с повышением активности печеночных ферментов, эозинофильные поражения при биопсии печени, множественный мононеврит, эозинофильный энтерит, васкулит, лимфаденопатия, анорексия, потеря веса (у 10% больных более 10 кг). Это требует проведения дифференциальной диагностики с ЭГПА и идиопатического ГЭС. При ХЭП отсутствуют типичные для ЭГПА и идиопатического ГЭС тяжелые внелегочные проявления. Необходимо исключить КОП, синдром Лёффлера, а также вторичные причины, в том числе лекарственные реакции, паразитарные инвазии, злокачественные новообразования и заболевания соединительной ткани. В БАЛ при ХЭП повышено содержание эозинофилов, а при криптогенной пневмонии – лимфоцитов.

Лечение ГКС приводит к быстрому улучшению состояния пациентов с ХЭП. Начальная терапия зависит от тяжести и остроты болезни, стандартных руководств не существует. Клиническое улучшение часто наблюдается в течение 48 часов, и максимально в течение двух недель у 80% больных. Затемнения в легких исчезают в течение одной недели у 69% пациентов. Оптимальная доза ГКС не установлена. Обычно пероральный прием преднизолона в начальной дозе 1 мг/кг массы тела начинают и поддерживают в течение 4-6 недель, а затем постепенно снижают дозу.

Было показано, что примерно у 80% пациентов с ХЭП наблюдается клинический или рентгенологический рецидив при уменьшении дозы преднизолона ниже 10-15 мг/день или после его отмены, что требует тщательного наблюдения и постепенного снижения дозы. Причем респираторные симптомы могут быть связаны не только с рецидивом ХЭП, но и с неконтролируемой БА. Однако у пациентов с БА рецидивы ХЭП бывают реже, возможно из-за продолжения лечения ингаляционными ГКС после отмены преднизолона. Таким образом, ингаляционные ГКС хотя не подходят для монотерапии, могут помочь в снижении дозы преднизолона.

Для поддерживающей терапии дозу преднизолона постепенно снижают в течение 6–12 мес. Эффективность оценивают на основании разрешения симптомов, легочных инфильтратов и динамики эозинофилии крови. Мониторинг функции легких позволяет объективно оценить клиническое выздоровление. Большинство пациентов нуждаются в длительной терапии ГКС. Более 50% пациентов продолжают принимать ГКС спустя год наблюдения. По некоторым данным в среднем за 6 лет наблюдения ГКС удалось отменить

только в 31% случаев. При рецидиве ХЭП пациенты хорошо отвечают на возобновление лечения ГКС, в этих случаях достаточно назначения преднизолона в суточной дозе 20 мг.

Длительная монотерапия ГКС может привести к остеопорозу и другим осложнениям. Было показано, что стероидсберегающая терапия позволяет снизить дозу преднизолона в ряде случаев. Омализумаб успешно применялся в качестве стероидсберегающего препарата при отмене преднизолона и для предотвращения рецидива у пациента с ХЭП с сопутствующей БА и повышенным уровнем IgE. Однако позже появились данные о развитии ЭГПА у пациентов, получающих омализумаб. Была показана эффективность меполизумаба у 10 пациентов с ХЭП, на фоне лечения меполизумабом удалось снизить дозу и продолжительность приема ГКС. Успешное использование других моноклональных антител против ИЛ-5 (бенрализумаб и реслизумаб) описано в клинических случаях. Также описан клинический случай успешного лечения дупилумабом подростка с ХЭП. Следует отметить, что появились данные о развитии ХЭП при применении дупилумаба, поэтому следует с осторожностью рассматривать дупилумаб при лечении ХЭП.

Общий прогноз при ХЭП благоприятный. Летальные исходы встречаются крайне редко. Известны случаи спонтанного разрешения ХЭП. Пациенты хорошо отвечают на терапию ГКС, однако нередко рецидивы даже при постепенном медленном снижении их дозы.

Острая эозинофильная пневмония

ОЭП - редкое идиопатическое заболевание с острым началом, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением альвеолярных пространств. В некоторых случаях была выявлена связь ОЭП с ингаляционным воздействием. Также описана связь заболевания с началом курения сигарет, изменением их марки и переход на электронные сигареты. В качестве провоцирующих факторов были определены острые воздействия твердых токсических частиц при пожарах и в зонах боевых действий, массивная ингаляция строительной пыли и продуктов горения, заплесневелого сена и др.

Механизм рекруитмента эозинофилов при ОЭП является предметом исследования. Одна из гипотез предполагает активацию альвеолярных макрофагов и Т-хелперов 2 типа вдыхаемым антигеном, что приводит к реакции гиперчувствительности 1 типа. Медиаторы воспаления, такие как эозинофилопоэтический цитокин ИЛ-5 и алармин ИЛ-33, участвуют в патогенезе ОЭП. Патоморфология легких характеризуется острым диффузным альвеолярным повреждением (ДАП) с гиалиновыми мембранами,

пролиферацией фибробластов, отеком интерстиция и увеличением содержания эозинофилов и лимфоцитов в интерстиции.

ОЭП обычно болеют курящие люди в возрасте 20-40 лет, в основном с небольшим стажем курения и в большом количестве, причем мужчины преобладают в 2 раза. Хотя ОЭП также может развиваться у пациентов в возрасте до 20 лет и у пожилых людей.

ОЭП развивается остро у ранее здоровых лиц, внезапно появляются кашель, одышка, лихорадка и боль в грудной клетке. Фебрильная лихорадка и двусторонние легочные инфильтраты обнаруживаются у всех пациентов, больным диагностируют инфекционную пневмонию и начинают лечение антибиотиками. У большинства пациентов диагностируется острая ДН. При ОЭП поражаются только легкие, другие системы и органы не вовлекаются в патологический процесс. Обычно у пациентов в анамнезе нет БА. При физикальном осмотре обнаруживаются тахипноэ и тахикардия, влажные, реже сухие, хрипы.

Содержание эозинофилов в периферической крови нормальное (до 300 клеток/мкл) или умеренно повышается в ответ на лечение, что затрудняет постановку диагноза. Также обнаруживается эозинофилия плевральной жидкости и мокроты. Уровень общего IgE в сыворотке повышен у части пациентов. Содержание TARC/CCL17 и KL6 в сыворотке, а также уровень NO в выдыхаемом воздухе часто повышены у больных ОЭП по сравнению с другими причинами острого повреждения легких, в том числе инфекционного генеза. Однако эти биомаркеры не специфичны для ОЭП. Повышенный уровень бета 1,3-D глюкана (основного компонента стенки клеток большинства грибов, а также одного из компонентов сигаретного дыма) был обнаружен в БАЛ пациентов с ОЭП.

В острой фазе заболевания выявляют нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу с нормальным отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁) к жизненной емкости легких (ЖЕЛ), а также снижение ДСЛ. Альвеолярно-артериальный градиент кислорода повышен. После лечения у большинства пациентов показатели легочной вентиляции нормализуются, у некоторых больных сохраняются рестриктивные нарушения.

При рентгенографии легких обычно выявляют двусторонние легочные инфильтраты. КТВР обычно демонстрирует диффузные затемнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, у 2/3 больных - плевральный выпот, чаще двусторонний (рис. 3). При ОЭП организация, консолидация и воздушные бронхограммы не встречаются, они более характерны для ХЭП.

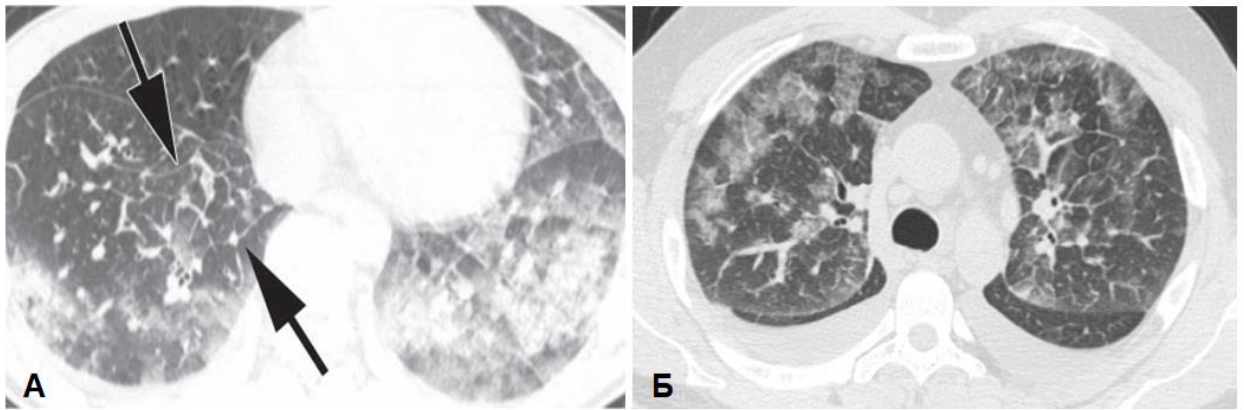


Рис. 3. КТВР грудной клетки пациента с ОЭП: двусторонние затемнения по типу «матового стекла» и участки инфильтрации легочной ткани, утолщение междольковых перегородок (стрелки) (А); двусторонние участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, выпот в плевральных полостях (Б).

Эозинофилия периферической крови отсутствует в течение первых нескольких дней болезни, часто наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, что, возможно, связано с эндогенной стрессовой глюкокортикоидной реакцией на фоне ДН. Все вышеперечисленные признаки делают ОЭП неотличимой от тяжелой внебольничной пневмонии с острой ДН, часто требующей ИВЛ. ОЭП может имитировать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и обычно диагностируется при обнаружении в цитограмме БАЛ эозинофилов более 25% (рис. 4).

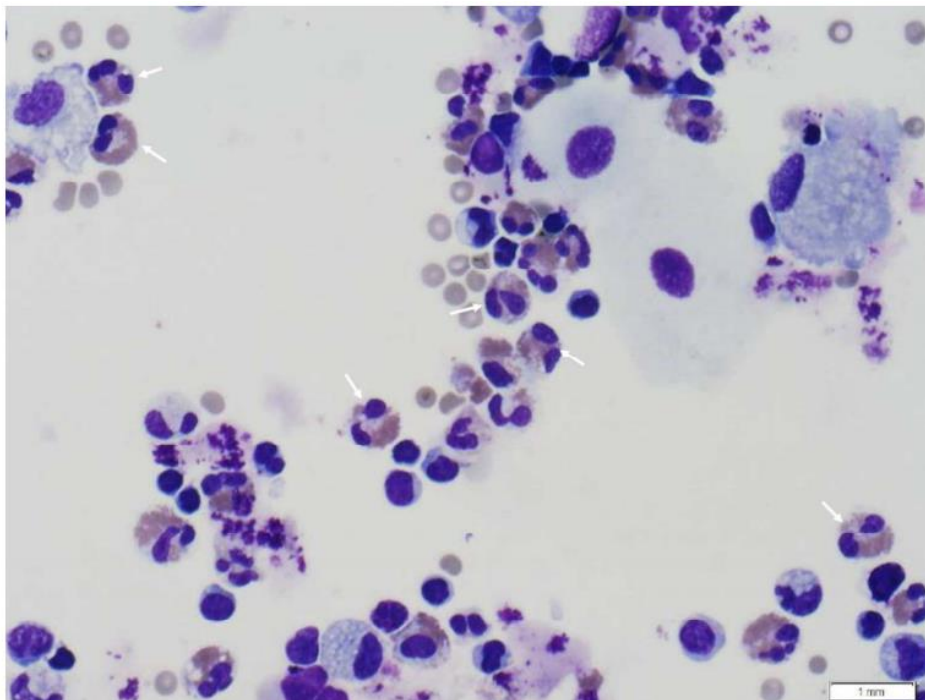


Рис. 4. Эозинофилия жидкости БАЛ (доля эозинофилов составляет примерно 25%) (стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, x100

Общепринятых рекомендаций по диагностике ОЭП не существует. Ключевые диагностические критерии ОЭП включают:

- Острое начало с фебрильной лихорадкой (обычно менее 1 недели) с двусторонними диффузными легочными инфильтратами на рентгенограмме/КТВР грудной клетки и острой гипоксической ДН, требующей кислородотерапии, и, часто, перевода на ИВЛ;
- Эозинофилия БАЛ более 25% при отсутствии эозинофилии периферической крови (ключевой метод диагностики);
- Отсутствие вторичных причин эозинофильной пневмонии, включая лекарственные препараты, токсины, паразитарные инфекции, включая синдром гиперинфекции *Strongyloides* и эндемические грибковые инфекции (кокцидиомикоз);
- Отсутствие внелегочных поражений, включая синусит, множественный мононеврит, кардиомиопатию и другие признаки, которые обычно наблюдаются при ЭГПА и ГЭС. Тяжелая неконтролируемая БА и эозинофилия крови в анамнезе делают ОЭП менее вероятной и указывают на ХЭП, ЭГПА и ГЭС;
- Хороший клинический ответ на терапию ГКС с низким риском рецидива спустя 3 месяца после их отмены.

После выполнения БАЛ для установления диагноза ОЭП проведение диагностической биопсии легкого не требуется, прежде всего, у пациентов без иммунодефицита. Основная гистологическая находка – острое диффузное альвеолярное повреждение, связанное с эозинофилией интерстиция и альвеол, инфильтрация бронхиол эозинофилами, интерстициальный отек.

Дифференциальный диагноз следует проводить с кардиогенным отеком легких, ОРДС, острой интерстициальной пневмонией, атипичной бактериальной и вирусной пневмонией. Диагноз основан на анализе БАЛ. В отличие от ХЭП, при которой содержание лимфоцитов и нейтрофилов нормальное, выраженная эозинофилия (более 25%) БАЛ при ОЭП сопровождается повышением числа лимфоцитов (около 20%) и нейтрофилов (около 15%). При ОРДС в БАЛ доминируют нейтрофилы. В отличие от ОРДС, при ОЭП не бывает мультиорганной недостаточности и прогноз более благоприятный. Следует помнить о поиске инфекционных агентов в БАЛ. Также следует исключить лекарственную эозинофильную пневмонию.

В настоящее время нет опубликованных клинических рекомендаций по лечению ОЭП, а доступные рекомендации основаны на результатах ретроспективных исследований и клинических случаев. Поскольку большинство пациентов с ОЭП поступают в стационар с гипоксемической ДН, первоначальное лечение включает кислородотерапию и ИВЛ.

Эмпирическая терапия антибиотиками назначается до подтверждения диагноза ОЭП и исключения сопутствующей инфекции. Пациенты с ОЭП быстро отвечают на лечение ГКС, при этом в большинстве случаев устранение основных симптомов достигается в течение 1-3 дней, и могут быстро отлучены от ИВЛ и кислородотерапии. Рентгенограмма легких нормализуется в течение недели у 85% пациентов, но слабо выраженные затемнения легких и плеврит сохраняются на КТВР грудной клетки в течение 2 недель. Пациентам на ИВЛ назначается метилпреднизолон 60-125 мг внутривенно каждые 6 часов в течение 3 дней до клинического улучшения и экстубации, с последующим снижением дозы перорального преднизолона до 40–60 мг с постепенной отменой в течение 6-12 недель.

Основываясь на ретроспективном анализе 137 пациентов с ОЭП, Rhee C.K. et al. предположили, что достаточно двухнедельного курса лечения с начальной дозы преднизолона 30 мг в сутки (или метилпреднизолон 60 мг внутривенно каждые 6 часов у пациентов с ДН). Тем не менее, как правило, используется классический 6-12-недельный режим лечения. Общий прогноз при ОЭП после лечения хороший, с исчезновением рентгенологических инфильтратов и отсутствием отдаленных легочных осложнений. В отличие от ХЭП не бывает рецидивов после их отмены. К основным условиям предотвращения рецидивов заболевания относятся исключение выявленных факторов окружающей среды и прекращение курения.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Впервые эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) был описан A.R. Lamb в 1914 г. J. Churg & L. Strauss в 1951 г. описали синдром эозинофильного гранулематоза на основании трех патоморфологических критериев - эозинофильной тканевой инфильтрации, некротизирующего васкулита и внесосудистых гранул в различных органах (наиболее часто в легких, коже, желудочно-кишечном тракте, сердце и периферической нервной системе). Диагноз ставился при наличии четырех или более нижеследующих критериев: тяжелая БА, эозинофилия крови более 10% (1500-30000 клеток/мкл), моно- или полинейропатия, мигрирующие или летучие инфильтраты в легких, патология околоносовых пазух и наличие внесосудистых эозинофильных гранул в биоптатах.

Согласно решению международного консенсуса 1992 г. синдром Чардж-Стросса был отнесен к системным васкулитам, поражающим сосуды мелкого калибра. В 2012 г. номенклатура системных васкулитов была пересмотрена и синдром Чардж-Стросса был заменен на термин «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» и стал относиться к

группе ANCA-ассоциированных васкулитов. ЭГПА характеризуется некротическим гранулематозным воспалением, преимущественно поражающим дыхательные пути, и некротизирующим васкулитом в основном мелких и средних сосудов, связанным с БА и эозинофилией. В патологический процесс могут быть вовлечены только верхние или нижние дыхательные пути. ANCA обнаруживают лишь у 40% больных ЭГПА. Чаще всего ANCA определяют при гломерулонефрите, причем у большинства пациентов в анамнезе имеется некротизирующий гломерулонефрит.

В 2022 г. Американской коллегией ревматологии (ACR) и Европейской лигой против ревматизма (EULAR) приняты классификационные критерии ЭГПА (табл. 3).

Таблица 3. Классификационные критерии ЭГПА.

Критерии	Балл
Клинические:	
• Обструктивное заболевание дыхательных путей / БА	+3
• Полипы в полости носа	+3
• Множественный мононеврит	+1
Лабораторно-морфологические и инструментальные:	
• Эозинофилия крови более 1000 клеток/мкл	+5
• Экстравазкулярное воспаление с преобладанием эозинофилов (по данным биопсии)	+2
• Положительные антитела к протеиназе-3	-3
• Гематурия	-1
Суммарный балл 6 и более классифицируется как ЭГПА	

Этиология ЭГПА до сих пор не известна, однако наличие БА, эозинофилии и повышение уровня общего IgE сыворотки (в некоторых случаях) указывают на аллергическую и иммунную природу заболевания. Имеются публикации, указывающие на связь между ЭГПА и приемом антагонистов рецепторов лейкотриенов при лечении БА. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. БА часто предшествует васкулиту.

Клинические характеристики ЭГПА были четко определены. Это редкое системное заболевание, поражающее 6-20 человек на 1000000 взрослых. Болезнь манифестирует в возрасте от 15 до 70 лет, у детей младшего возраста встречается нечасто. Хотя средний возраст при выявлении болезни составляет 55 лет, между началом заболевания и постановкой диагноза в среднем проходит около 4 лет. Чаще болеют взрослые,

страдающие тяжелой стероидозависимой БА. У большинства пациентов с ЭГПА имеется хронический ринит и рецидивирующие синуситы. Часто развитию внелегочных проявлений предшествуют астения, потеря веса, лихорадка, боли в суставах и мышцах.

Поражение сердца часто протекает бессимптомно и может привести к сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатии в результате эозинофильного миокардита и, реже, коронарного артериита. Неврологические проявления включают мононевриты, асимметричные полинейропатии с внезапным появлением слабости, болезненных ощущений и потерей чувствительности, обычно в нижних конечностях. Поражение черепномозговых нервов и ЦНС встречается редко.

Со стороны желудочно-кишечного тракта в 31% случаев встречается боль в животе, редко - диарея, холецистит, язвенный колит, желудочно-кишечное кровотечение. У половины больных отмечаются поражения кожи в виде пальпируемой пурпуры конечностей, подкожных узелков (особенно в голове и конечностях), эритематозной сыпи и крапивницы. Поражения почек наблюдается у 25% больных и в отличие от других ANCA-ассоциированных васкулитов протекают в легкой форме.

Поражение кожи относится к наиболее частым клиническим проявлениям ЭГПА. На коже пациентов обнаруживают внесосудистые гранулемы, наиболее распространенным кожным проявлением является нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура (рис. 5). Биопсия кожи легко выполнима, но не является основным диагностическим методом при установлении диагноза ЭГПА.



Рис. 5. Пальпируемая пурпура предплечья у пациента с ЭГПА.

Число эозинофилов в периферической крови увеличено от 5000 до 20000 клеток/мкл (более 10%), часто повышен уровень IgE сыворотки. Эозинофилия БАЛ часто выше 60%. Уровень эозинофилии крови и концентрация лейкотриена E₄ в моче – чувствительные биомаркеры активности болезни. Исследование функции легких выявляет обструкцию дыхательных путей у 70% пациентов. Несмотря на то, что ОФВ₁ может временно улучшиться при терапии ГКС, обструкция дыхательных путей сохраняется у 40% пациентов.

На рентгенограмме легких обычно появляются двусторонние участки уплотнения легочной ткани. КТВР грудной клетки выявляет субплевральную консолидацию, имеющую долевое распространение, центрилобулярные узелки, уплотнение стенок бронхов и междольковых перегородок (рис. 6). Также могут иметь место указания на гиперинфляцию, медиастинальную или внутригрудную лимфаденопатию, наличие выпота в плевральных полостях или перикарде. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХЭП, другими формами ANCA-ассоциированных васкулитов, легочных ангиитов и гранулематозов.

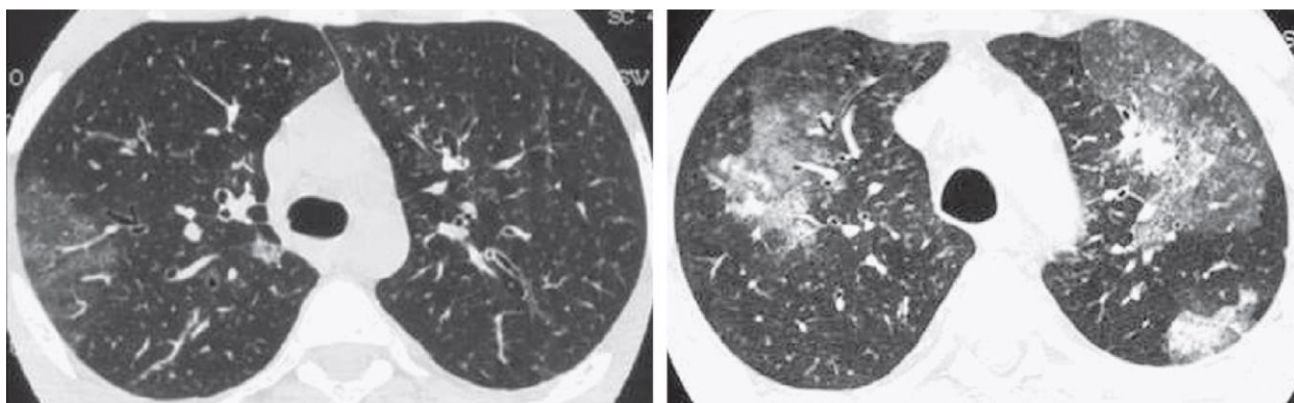


Рис. 6. КТВР грудной клетки пациентов с ЭГПА: участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральных отделах верхней доли правого легкого (слева); двусторонние участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, расположенные в центральных отделах и субплеврально, окруженные зонами «матового стекла» (справа).

К состояниям, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике, связанным с двумя основными характеристиками ЭГПА – ЭЗЛ и системным васкулитом мелких сосудов, относятся:

Эозинофильные заболевания легких:

- ХЭП;
- ОЭП;
- АБЛА;

- Паразитарные инвазии;
- Лекарственная эозинофилия;
- Синдром Леффлера;
- Идиопатический ГЭС;
- Злокачественные гемобластозы.

Васкулиты мелких и средних сосудов:

- Гранулематоз с полиангиитом (ГПА);
- Узелковый полиартериит;
- Микроскопический полиангиит (МПА).

В плане дифференциального диагноза, основные исследования включают анализы крови: клинический анализ с подсчетом количества эозинофилов, СОЭ, СРБ, иммуноглобулины с их подклассами (особенно IgG), ревматоидный фактор, ANCA, эозинофильный катионный протеин (ЭКП), витамин В12 (повышается при миелопролиферативных заболеваниях), а также скрининг функции почек и анализ мочи. Определение гибридного гена FIP1L1/PDGFR и исследование кала на яйца паразитов должно проводиться на ранних этапах диагностики. ANCA помогают при дифференциальной диагностике ЭГПА и других (особенно инфекционных и гематологических) эозинофильных заболеваний. Аналогичным образом, обнаружение химерного гена указывает на миелопролиферативный ГЭС. Дифференциальный диагноз лимфоцитарного варианта ГЭС является более сложной задачей, так как большинство лабораторий не проводят клональный анализ циркулирующих лимфоцитов или определение продуцируемых ими цитокинов, что могло быть полезным в этих ситуациях.

Дополнительные исследования включают КТВР легких и околоносовых пазух, а также функциональные методы, в частности электромиография и исследование легочной функции. И, наконец, бронхоскопия с взятием БАЛ и биопсия почки проводятся пациентам с тяжелыми и быстро прогрессирующими клиническими проявлениями.

ЭГПА был исключен из большинства рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по ANCA-ассоциированным васкулитам из-за его редкости и уникальных особенностей, таких как участие эозинофилов в патогенезе. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению пациентов с ЭГПА. ГКС обычно используются в качестве индукционной терапии, уменьшают количество эозинофилов посредством прямого и косвенного механизмов, эффективны в уменьшении эозинофильного воспаления.

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения препаратами различных групп (ГКС, иммунодепрессанты и ГИБТ) значительно изменили течение болезни, улучшили прогноз и общую выживаемость пациентов с ЭГПА. Лечение проводят высокими дозами ГКС, начиная с пульс-терапии преднизолоном в течение 1-3 дней, затем переводят на пероральный прием преднизолона 30-80 мг в сутки в течение длительного времени. При резистентности к ГКС показана комбинация с иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфамид), которая повышает выживаемость больных, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений.

В последние годы появились результаты крупных РКИ об успешном применении меполизумаба (гуманизированного моноклонального антитела к ИЛ-5) при лечении пациентов с ЭГПА с целью достижения и поддержания ремиссии, а также при рефрактерной форме заболевания. В РФ в 2019 г. меполизумаб зарегистрирован для терапии взрослых пациентов с ЭГПА в дозе 300 мг подкожно каждые 4 недели. На основании имеющихся данных, лечение меполизумабом приводит к стабилизации состояния пациентов, успешному снижению дозы оральных ГКС, отмене иммунодепрессантов, уменьшению частоты рецидивов ЭГПА с удлинением ремиссии. Также на фоне лечения меполизумабом удастся снизить побочные эффекты ГКС (остеопороз, катаракта, другие) и иммунодепрессантов (цитопения, токсическое поражение печени, другие).

Имеются единичные публикации об эффективности терапии иммуноглобулином человека, моноклональными антителами к IgE (омализумаб), ИЛ-5/ИЛ-5R (реслизумаб и бенрализумаб), CD20 (ритуксимаб), ФНО- α (инфликсимаб). Однако лечение сопряжено тяжелыми побочными эффектами.

При своевременном выявлении и лечении, ЭГПА имеет благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью 90%. Рецидив наблюдается примерно в 20-30% случаев и проявляется небольшой лихорадкой, болями в суставах и системными симптомами.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Определение «идиопатический гиперэозинофильный синдром» предложено Chusid M.J. et al. в 1975 г. Для этого синдрома характерны три особенности: стойкая эозинофилия периферической крови более 1500 клеток/мкл свыше 6 месяцев; отсутствие данных за паразитарные, аллергические и другие известные причины эозинофилии; предполагаемые признаки и симптомы поражения органов, в том числе гепатоспленомегалия, органические шумы в сердце, застойная сердечная недостаточность, патология ЦНС, легочный фиброз, лихорадка, потеря веса или анемия. В опубликованных Chusid M.J. et al.

14 случаев идиопатического ГЭС было включено 2 пациента с «длительной доброкачественной гиперэозинофилией», 3 - с эозинофильным лейкозом, 1 - с возможным ЭГПА. Позже опубликованные случаи идиопатического ГЭС также оказались неоднородными, у пациентов с типичной картиной хронического заболевания появились осложнения со стороны сердца. В настоящее время диагноз идиопатического ГЭС ставится при гиперэозинофилии крови более 1500 клеток/мкл и отсутствии другой причины эозинофилии.

Как показали проведенные исследования, в отличие от гиперэозинофилии, которая, как правило, носит реактивный неклональный характер (как при паразитарных заболеваниях), к идиопатическому ГЭС может привести клональная пролиферация лимфоцитов, продуцирующих эозинофилопоэтические хемокины («лимфоцитарный вариант» ГЭС), или клональная пролиферация клеточного ростка эозинофилов («миелопролиферативный вариант» ГЭС или хронический эозинофильный лейкоз). Термин «идиопатический» целесообразно использовать в случаях, не относящихся к указанным вариантам ГЭС. «Лимфоцитарный вариант» ГЭС регистрируется у 30% пациентов, является результатом продукции хемокинов, особенно ИЛ-5. «Миелопролиферативный вариант» ГЭС (или хронический эозинофильный лейкоз) составляет от 20 до 30% случаев, развивается в результате активации тирозин-киназой рекомбинантного белка, образующегося при комбинации генов FIP1L1-PDGFR. Диагноз подтверждается при исследовании хромосомной перестройки и расшифровке рекомбинантного гена FIP1L1-PDGFR, которые должны систематически выполняться у пациентов с ГЭС. Обнаружение перестройки гена FIP1L1-PDGFR достаточно для постановки диагноза миелопролиферативного варианта ГЭС.

В основном возраст пациентов составляет 20-50 лет, причем мужчины болеют в 9 раз чаще женщин. В 12% случаев гиперэозинофилия крови обнаруживается случайно. Содержание эозинофилов в редких случаях может превышать 50000 клеток/мкл и 70% лейкоцитов крови. Основные симптомы: слабость и усталость (26%), кашель (24%) и одышка (16%).

Поражение легких встречается у 40% больных идиопатическим ГЭС и связано с сердечной недостаточностью, приводящей к отеку легких. У 25% пациентов имеются симптомы БА. Сердечно-сосудистая патология (одышка, рестриктивная кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, митральная регургитация, кардиомегалия) встречается у 58% пациентов и является одной из основных причин заболеваемости и смертности. Для идиопатического ГЭС также характерен эндомиокардиальный фиброз, который предшествует начальной стадии острого некротического тромботического

процесса. Эхокардиография демонстрирует классические особенности идиопатического ГЭС, включающие пристеночный тромб, облитерацию верхушек желудочков и вовлечение задней створки митрального клапана. Другие осложнения идиопатического ГЭС включают неврологические (тромбоэмболию, дисфункцию ЦНС и периферические невропатии) и кожные (эритематозные зудящие папулы и узелки, крапивницу и ангиоотек) проявления. Также были описаны тромбоэмболическая болезнь, полинейропатия, патология желудочно-кишечного тракта, печени, почек и суставов.

Рентгенологические изменения при идиопатическом ГЭС встречаются примерно у 40% больных и включают плевральный выпот, легочные эмболии, локальные или диффузные интерстициальные, или альвеолярные недолевые затемнения, более выраженные при тяжелой сердечной недостаточности. Плевральный выпот встречается в 50% случаев. КТВР грудной клетки демонстрирует узелки с венчиком вокруг локальных или диффузных участков «матового стекла» преимущественно в периферических отделах.

У больных идиопатическим ГЭС эозинофилия БАЛ может превышать 70%. Однако чаще умеренная эозинофилия БАЛ сочетается с выраженной эозинофилией периферической крови. Концентрация триптазы тучных клеток в сыворотке крови повышена, в костном мозге могут быть обнаружены диспластические тучные клетки, у некоторых пациентов встречаются малые критерии системного мастоцитоза. Гистологическое исследование демонстрирует выраженную эозинофильную инфильтрацию органов, в т.ч. легких (рис. 7), с деструкцией архитектоники и участками некрозов.

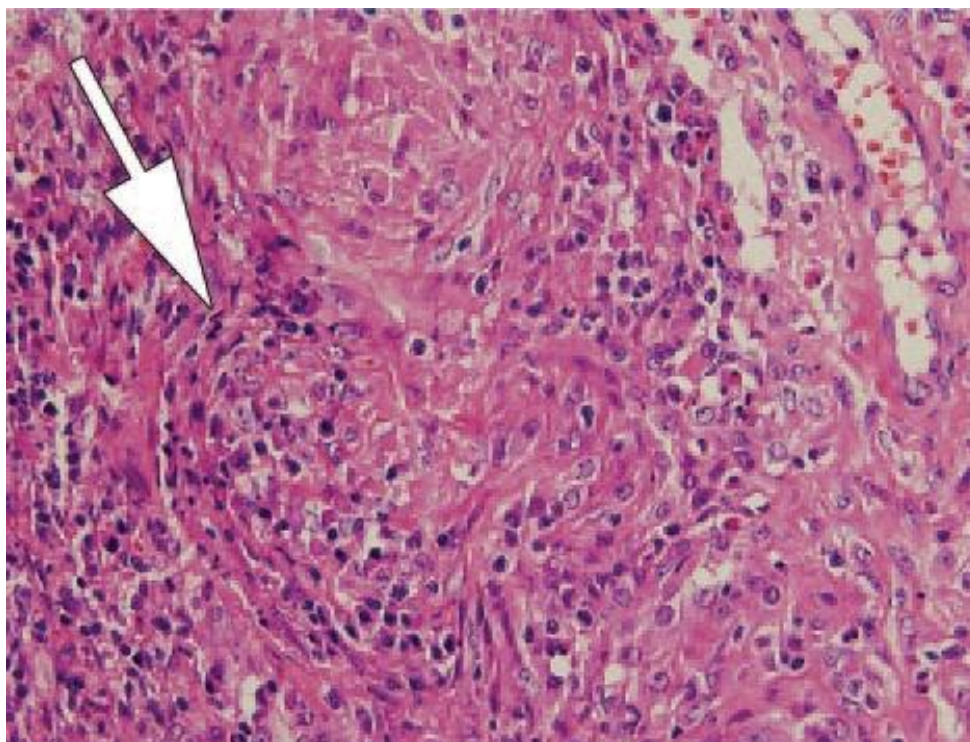


Рис. 7. Открытая биопсия нижней доли правого легкого. Инфильтрация эозинофилами альвеол и интерстиция, формирование нечеткой гранулемы (стрелка). Окраска гематоксилин-эозином, х400.

При лечении пациентов с миелопролиферативным вариантом ГЭС препаратом «первой линии» является иматиниб, особенно при выявлении рекомбинантного белка FIP1L1-PDGFRA. После отмены иматиниба не бывает рецидивов заболевания. У некоторых пациентов прием иматиниба в низкой дозе необходим для поддержания длительной ремиссии. ГКС рекомендованы при лимфоцитарном варианте ГЭС (с ответом только у половины больных) и на стадии мультиорганного поражения. При отсутствии лечения быстро развивается рестриктивная сердечная недостаточность.

Другие методы лечения включают химиотерапевтические препараты (гидроксимочевина, винкристин, этопозид), циклоспорин А, ингибиторы JAK киназ, алемтузумаб, интерферон- α , сочетание интерферона- α с гидроксимочевиной при лечении миелопролиферативного варианта, меполизумаб, бенрализумаб, декспрампексол. В недавнем исследовании фазы II, посвященном изучению эффективности лирентелимаба (гуманизированное нефукозилированное моноклональное антитело IgG1, нацеленное на Siglec-8 - иммуноглобулин-подобных лектинов, связывающих сиаловую кислоту) у пациентов с эозинофильным гастритом и дуоденитом, получавших активное лечение, наблюдалось значительное снижение количества эозинофилов в крови и тканях и улучшение симптомов.

Прогноз при идиопатическом ГЭС заметно улучшился. В первых публикациях 3-летняя выживаемость составляла 12%. Позже 10-летняя выживаемость составила 70%, а 5-летняя выживаемость - 80%. Это свидетельствует о том, что прогресс в области молекулярной биологии может обеспечить лучший прогноз у пациентов с ранее неподдающимся лечению заболеванием.

Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит

ГОб как отдельное заболевание был предложен в 2013 г. Cordier J.F. et al. Ранее единичные случаи эозинофильного бронхиолита были описаны японскими авторами. ГОб включает следующие критерии: 1) эозинофилия периферической крови более 1000 клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ более 25%; 2) персистирующая обструкция дыхательных путей, не поддающаяся лечению высокими дозами ингаляционных бронходилататоров и ГКС; 3) эозинофильный бронхиолит при биопсии легких и/или прямые признаки бронхиолита при КТВР органов грудной клетки: центрилобулярные

узелки (вследствие перибронхиальных утолщений) и мелкие разветвленные затемнения (рис. 8).

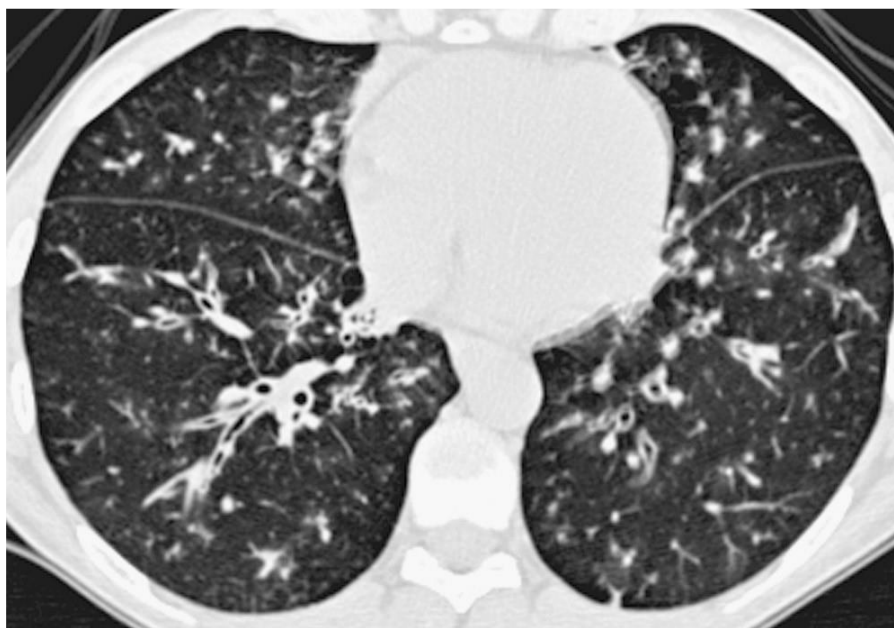


Рис. 8. КТВР грудной клетки пациента с ГОБ: центрилобулярные узелки (нодулярные структуры) преимущественно в субплевральных отделах легких, локально приобретающие вид Y-образных структур (симптом «дерево в почках»), расширенные бронхи 4-5 генерации, стенки бронхов утолщены, в некоторых бронхах определяются признаки бронхиального секрета (центральные бронхоэктазы с содержимым).

Содержание эозинофилов в периферической крови было повышено в среднем до 2700 клеток/мкл, а эозинофилия БАЛ составила в среднем 63%. Обструкция дыхательных путей часто тяжелая, но обратимая при терапии оральными ГКС во всех случаях. Клинические и функциональные проявления часто рецидивируют при снижении дозы преднизолона менее 15 мг/день. Это предполагает, что недиагностированный и/или вялотекущий ГОБ может быть причиной необратимой обструкции при хронических ЭЗЛ. В отдельных случаях ГОБ может возникнуть у больных БА, АБЛА, ЭГПА, или может быть вызван лекарственными препаратами, особенно миноциклином. В ряде сообщений о клинических случаях предполагается, что биологические препараты, нацеленные на эозинофилы, также могут быть полезны при лечении ГОБ.

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ИЗВЕСТНОЙ ПРИРОДЫ

ЭП, вызванные паразитарной инфекцией

Эозинофилию способна вызывать почти любая паразитарная инвазия тканей, исключение составляют протозойные и неинвазивные метазойные возбудители. Паразитарные инфекции являются наиболее распространенной причиной ЭП в мире, и

недавняя поездка пациента в эндемичные регионы должна вызвать подозрение у врача. Паразитарные ЭП возникают в основном у людей после заражения гельминтами (большие многоклеточные червеобразные гельминты) и особенно нематодами (круглые черви). Инфекция *Ascaris lumbricoides* может вызвать синдром Лёффлера и связана с фекальным загрязнением пищи. *Strongyloides* - еще одна нематода, которая может вызывать синдром Леффлера, а также может вызывать опасное для жизни иммунодефицита состояние, называемое «синдромом гиперинфекции». Инфекцию *Strongyloides* нужно исключить с помощью серологического анализа, а при ее выявлении нужно пролечить до назначения ГКС по поводу ЭП. Тропическая легочная эозинофилия эндемична для тропических регионов, включая Индостан, и вызывается лимфатическими филяриозными паразитами, такими как *Wuchereria bancrofti*.

Высокую эозинофилию периферической крови, часто с легочными инфильтратами, чаще всего вызывают следующие паразиты: *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma* spp, *Dirofilaria immitis*, *Paragonimus westermani* (рис. 9), *Ancylostoma duodenalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Cysticercus cellulosae*, *Echinococcus* spp, *Opisthorchiasis* spp, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis* и другие.

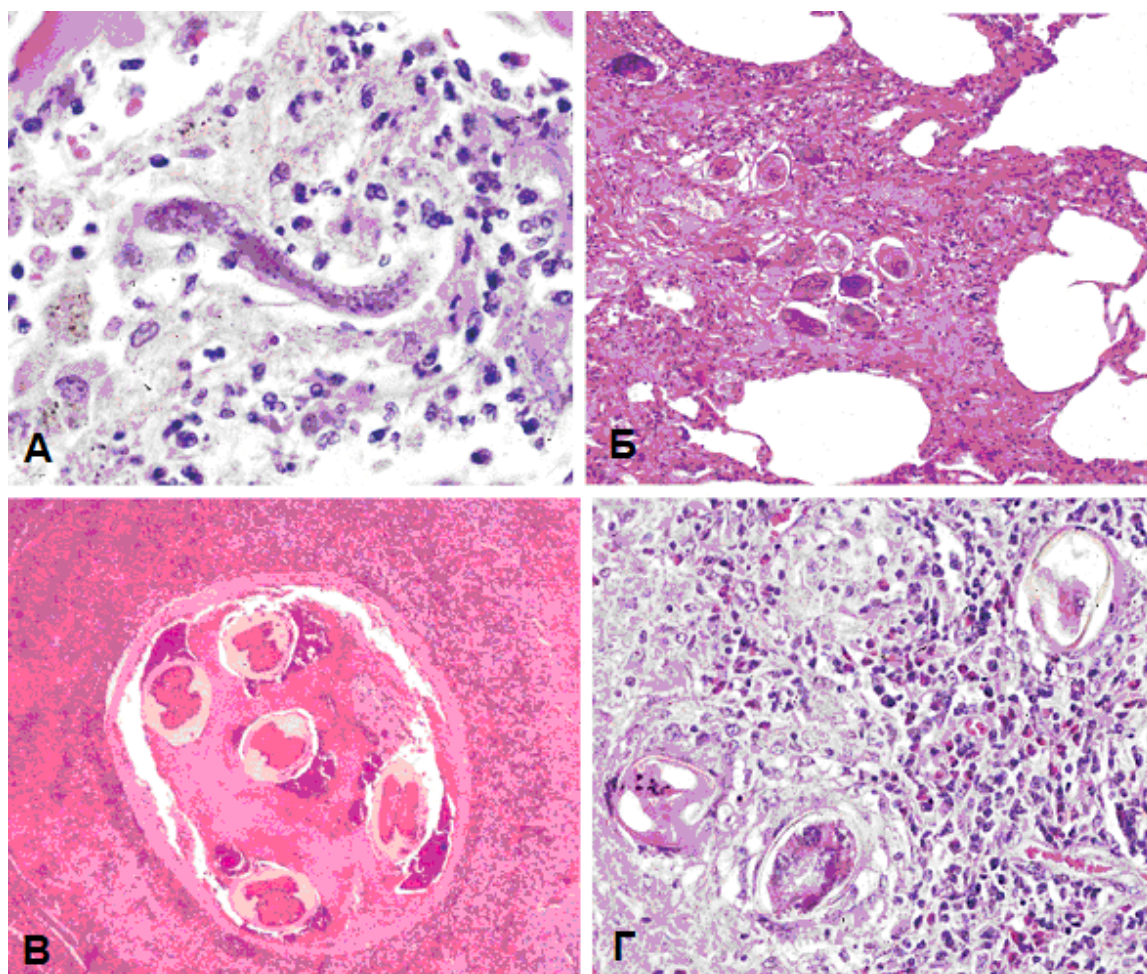


Рис. 9. Паразитарная инвазия легких. **А,** Филяриевидная личинка *Strongyloides stercoralis* в альвеолярном пространстве с сопутствующим воспалением. **Б,** Яйца *Schistosoma* в паренхиме легкого. **В,** Узелок *Dirofilaria*, остатки гельминта в тромбированном сосуде. **Г,** *Paragonimus westermani* с желтоватыми яйцами в эозинофильном экссудате. x100.

Ascaris lumbricoides является наиболее распространенной формой гельминтоза у человека в тропиках и субтропиках, особенно у детей. Болезнь передается через пищу или загрязненную воду. Легочные симптомы появляются в период миграции личинок в легкие, вызваны вторичной реакцией гиперчувствительности. Как правило, отмечаются небольшой сухой кашель, одышка, свистящее дыхание, дискомфорт в груди и, иногда, кровохарканье, преходящие легочные инфильтраты и эозинофилия периферической крови. В ряде случаев бывает транзиторная лихорадка, кожный зуд и высыпания. Эозинофилия крови может достигать 22000 клеток/мкл. Симптомы спонтанно проходят в течение нескольких дней, в то время как эозинофилия крови может сохраняться в течение нескольких недель. Пациент может отхаркивать и проглатывать личинки, что приводит к повторному попаданию в желудочно-кишечный тракт и к более поздней фазе кишечных проявлений. Рентгенография грудной клетки выявляет транзиторные мигрирующие инфильтраты, часто периферические. Диагноз основывается на обнаружении личинок в мокроте или желудочных смывах, а также гельминтов или их яиц в кале спустя 3 месяца после появления легочных симптомов. Лечение консервативное и включает бронходилататоры для облегчения симптомов. ГКС назначают пациентам при тяжелом пневмоните после отрицательного теста на *Strongyloides*. Противогельминтная терапия обычно не показана в легочной фазе инфекции, при наличии желудочно-кишечных симптомов и выявлении в кале *Ascaris lumbricoides* эффективна однократная доза перорального албендазола 400 мг или мебендазола 500 мг.

Strongyloides stercoralis является широко распространенной в тропиках и субтропиках кишечной нематодой человека, которая приводит к отложению яиц на слизистой оболочке кишечника, из которых вылупляются нитевидные личинки с уникальной способностью аутоинфицировать хозяина путем миграции через слизистую оболочку кишечника. В редких случаях *Strongyloides* может вызывать синдром Леффлера. Чаще всего, учитывая его уникальную способность к непрерывному аутоинфицированию, *Strongyloides* вызывает хроническую инфекцию, клинически проявляющуюся в виде БА, которая ухудшается при терапии ГКС, или рецидивирующей пневмонии. Пациенты с ослабленным иммунитетом (ВИЧ/СПИД, лимфома, длительный прием ГКС и иммуносупрессивных препаратов) могут страдать от серьезной эндогенной диссеминированной инфекции, называемой гиперинфекционным синдромом. Около 20%

госпитализированных пациентов со стронгилоидозом имеют сопутствующие хронические заболевания легких, чаще всего БА и ХОБЛ.

Клинические проявления включают кашель, хрипы, одышку и кровохарканье, связанные с двусторонними легочными инфильтратами, иногда могут прогрессировать до ДН, абсцесса легкого, эозинофильного плеврита и ОРДС. Сообщалось о менингите и тяжелых желудочно-кишечных проявлениях, включая кишечную непроходимость, перфорацию и грамотрицательный сепсис. Эозинофилия периферической крови обнаруживается у недавно инфицированных пациентов, но часто отсутствует при развитии заболевания. Эозинофилия периферической крови, связанная с пневмонией, бронхоспазмом или бронхитом, болями в животе или диареей, предполагает стронгилоидоз у пациентов, живущих или побывавших в эндемичных районах. Диагностика стронгилоидоза основывается на обнаружении личинок в образцах мокроты, БАЛ, бронхиальных смывах или кале. Для выявления IgG-антител к *Strongyloides* в сыворотке используется метод ИФА. Из-за риска развития синдрома гиперинфекции, который сохраняется в течение многих лет, всем инфицированным пациентам назначается ивермектин 200 мкг в день в течение 1-2 дней при простой инфекции и 7 дней или дольше при синдроме гиперинфекции. ГКС противопоказаны.

Тропическая легочная эозинофилия возникает из-за гиперчувствительности к лимфатическим филяриозным паразитам (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*), которые являются эндемичными для Индостана и некоторых районах Китая и Африки, а также микрофиляриями, которых обычно в крови, мокроте и кале не находят. Личинка передается человеку через укус комара, половозрелые формы живут в лимфатических сосудах и выделяют микрофилярии, которые попадают в капиллярное русло легких. Клинические проявления могут имитировать рефрактерную БА с хрипами и приступами кашля в ночные часы, одышкой, лихорадкой, плохим аппетитом и потерей веса. Могут наблюдаться генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, перикардит и поражение опорно-двигательного аппарата. Лабораторные данные включают персистирующую гиперэозинофилию крови (более 3300 клеток/мкл) и БАЛ (до 50%), с одновременным подъемом уровня общего IgE сыворотки более 1000 МЕ/мл, высоким титром специфических IgE и IgG-антител к филяриям, повышением концентрации ЭН в жидкости БАЛ, которые коррелируют с активностью заболевания. При КТВР грудной клетки в большинстве случаев выявляются диффузные ретикулярно-узловые изменения преимущественно в нижних отделах легких, медиастинальная лимфаденопатия. Исследование ФВД выявляет нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, у части больных - обратимые обструктивные изменения и гипоксемию. Диагностические

критерии тропической легочной эозинофилии включают сильный кашель преимущественно в ночные часы, пребывание больного в эндемичных районах, повышение эозинофилов в периферической крови более 3300 клеток/мкл, и положительный клинический ответ на лечение диэтилкарбамазином. Диэтилкарбамазин является препаратом выбора, продолжительность лечения составляет 3 недели. При отсутствии лечения тропическая легочная эозинофилия может прогрессировать до необратимого повреждения легких, хронического бронхита, легочного фиброза и хронической ДН.

Эхинококк (собачий солитёр) обитает в кишечнике собак и волков, и контакт с фекалиями, зараженными яйцами, может привести к распространению инфекции среди крупного рогатого скота. Люди, контактирующие с животными, проглатывают яйца, которые достигают кишечника и выделяют онкосферы в кровь. Онкосферы распространяются в печень, легкие и другие органы, и созревают в эхинококковые кисты. Легочные эхинококковые кисты первоначально протекают бессимптомно, пока они не увеличиваются и не вызывают механическую компрессию дыхательных путей или их разрыв. Разрыв может вызвать внезапный кашель с отхождением зародышевой жидкости с соленым привкусом во рту, кровохарканье, пневмоторакс, эмпиему, лихорадку, боль в грудной клетке. Могут наблюдаться свистящее дыхание, крапивница или даже анафилаксия. Другие осложнения включают вторичную бактериальную инфекцию, кальцификацию и эрозию крупных сосудов. Эозинофилия периферической крови встречается примерно у 25% пациентов. Рентгенограмма выявляет типичные признаки эхинококковой кисты легкого, иногда и дочерние кисты. Установлению диагноза также помогает серологический анализ крови на специфический IgG. Хирургическое иссечение является окончательным методом лечения, при котором особое внимание уделяется предотвращению контаминации во время операции. Медикаментозная терапия албендазолом проводится в неоперабельных случаях.

Токсокароз (*Larva migrans* синдром или синдром «блуждающей личинки») - наиболее частая причина гиперэозинофилии при гельминтозах, вызывается инвазией личинок нематод *Toxocara canis*, являющейся обычным кишечным паразитом собак, во внутренние органы человека с последующей длительной их миграцией по организму. Люди являются тупиковым хозяином для некоторых нематод, включая *Toxocara canis* (собачья аскарида) и *Toxocara cati* (кошачья аскарида). *Toxocara* может заражать человека, но не созревать и завершать свой жизненный цикл, мигрируя через кишечник во внутренние органы, включая легкие, сердце, мозг и глаза, вызывая воспаление и повреждение.

Токсокарозом чаще болеют дети в возрасте от 1 до 5 лет, большинство случаев болезни протекают бессимптомно и остаются недиагностированными. Типичными клиническими признаками являются лихорадка, легочные симптомы (кашель, одышка, хрипы в легких), тошнота, рвота и боль в животе у 80% больных, реже судороги, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, кожная сыпь и, редко, псевдоопухоль глаза. Лабораторные признаки болезни: анемия, лейкоцитоз более 100000 клеток/мкл, 80-90% которых составляют эозинофилы, гипер-γ-глобулинемия и гипоальбуминемия, эозинофилия БАЛ. Диагностика токсокароза сложная, обнаружение следовых антител в сыворотке не имеет диагностического значения, а IgM-антитела могут быть обнаружены лишь в остром периоде заболевания. Рентгенография грудной клетки выявляет неспецифические легочные инфильтраты. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания проводится терапия альбендазолом в течение 5 дней в сочетании с ГКС. Описаны случаи возникновения у взрослых тяжелой ОЭП, потребовавшей введения больших доз ГКС и проведения ИВЛ. В большинстве случаев прогноз благоприятный, выздоровление происходит самопроизвольно через 6-18 месяцев.

Парагонимус (легочная двуустка) преимущественно распространяется при употреблении в пищу сырых или недоваренных морепродуктов. С помощью уникального механизма метацеркарии образуют экзоцисты в двенадцатиперстной кишке и поперечно в брюшине и достигают легких через диафрагму. Симптомы появляются по мере перемещения личинки, включая тошноту, боль в животе, диарею, плевритную боль в груди, плевральный выпот (эозинофильный), кашель и кровохарканье. Личинки созревают во взрослых сосальщиков в легких с окружающим эозинофильным воспалением и, в конечном итоге, образуют фиброзную кисту. Яйца зрелых трематод могут в дальнейшем распространяться через кашель и разрыв кисты. Наблюдается периферическая эозинофилия. Рентгенологически выявляются паренхиматозные затемнения, которые могут быть узловатыми или плохо очерченными. Иногда видны тонкостенные кисты и линейные затемнения, соответствующие местной паразитарной инвазии. Диагноз ставится на основании выделения яиц в мокроте, желудочном аспирате или кале. Препарат выбора – празиквантел.

Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях

Анкилостомоз (возбудитель нематода *Ancylostoma duodenale*) относится к кожному гельминтозу и проявляется дерматитом («ползучая сыпь»). При этом в 50% случаев может наблюдаться синдром Лёффлера. Личинки анкилостомы обычно проникают через кожу при ходьбе босиком по теплой почве, загрязненной фекалиями человека, где они

попадают в кровь и достигают малого круга кровообращения, альвеол и трахеи, что приводит к желудочно-кишечной инфекции. Частота повторного заражения анкилостомами очень высока. Легочные симптомы появляются через 7 дней после развития дерматита. Лечение анкилостомоза аналогично терапии аскаридоза.

При остром начале шистосомоза, вызываемого *Schistosoma haematobium* или *S. mansoni*, у пациентов обнаруживают транзиторные, многочисленные небольшие узелки в легких при КТВР и эозинофилию. При хроническом течении шистосомоза, эмболизация яйцеклеток в мелкие артерии легких приводит к формированию гранулем, окклюзии и ремоделированию легочных артерий, в дальнейшем к легочной гипертензии, опосредованной портолегочной гипертензией. Гранулемы включают лимфоциты, эозинофилы и гигантские клетки. После лечения может обнаруживаться эозинофильный пневмонит (также называемый паразитарная пневмония или реакционный Лёффлер-подобный пневмонит). Это может быть вызвано выделением антигенов паразита в процессе лечения.

Филярийный паразит собаки *Dirofilaria immitis* (*Paragonimus*) после укуса зараженными личинками москитами в легких человека может превратиться во взрослого гельминта. Изменения на КТВР могут проявляться как эозинофильные легочные инфильтраты. Другие паразиты, редко вызывающие легочные проявления с эозинофилией, включают *Paragonimus westermani*, *Trichomonas tenax*, *Capillaria aerophila* и *Clonorchis sinensis*.

Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы

ЭП была описана при инфицировании грибами *Coccidioides immitis*, *Bipolaris australiensis*, *Aspergillus niger* и *Bipolaris spicifera*. Кокцидиомикоз является редкой, но известной причиной острого начала ЭП и должен быть исключен в эндемичных регионах, в частности на юго-западе США. Лечение ЭП, связанной с кокцидиомикозом, включает противогрибковые препараты с ГКС или без них. Эозинофилия БАЛ обнаруживается при пневмоните, вызванном *Pneumocystis jiroveci* у пациентов с СПИД.

Туберкулез - еще одна респираторная инфекция, которая может вызывать легочные инфильтраты с эозинофилией периферической крови. Эозинофилия обычно проходит при антимикобактериальной терапии. Бактериальная или вирусная инфекция легких (например, бруцеллез, респираторно-синцитиальный вирус, грипп) редко бывает причиной ЭП.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА впервые описан Hinson K.F. et al. в 1952 г. как бронхолегочный аспергиллез, характеризующийся бронхитом, эозинофилией, бронхоэктазами и/или слизистыми пробками, а также наличием *Aspergillus fumigatus* в легких. В последующем было показано, что патогенез АБЛА связан с реакциями гиперчувствительности I и III типа на вдыхаемый и колонизирующий в бронхах *A. fumigatus* и характеризуется эозинофилией, высоким уровнем общего IgE сыворотки; немедленной кожной реакции гиперчувствительности с реакцией Артюса или без нее; наличием специфических IgE-, IgG-антител и/или преципитирующих антител к *A. fumigatus*. Помимо *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger*, и другие мицелиальные грибы, такие как *Penicillium* и *Schizophyllum commune* могут вызывать аналогичную патологию, называемую аллергическим бронхолегочным микозом (АБЛМ).

АБЛА отличается от других легочных заболеваний тем, что грибок *Aspergillus* вызывает инвазивный легочный аспергиллез у пациентов с ослабленным иммунитетом, а аспергиллома развивается в предсуществующей полости легкого или у больных БА, связанной с *A. fumigatus*. АБЛА характеризуется БА, эозинофилией и вторичными бронхоэктазами, образующимися вследствие сложных аллергических и иммунных реакций на колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* у восприимчивых хозяев, которые не в состоянии очистить дыхательный эпителий от спор грибов.

АБЛА развивается у взрослых пациентов с БА, преимущественно в возрасте 30-40 лет, редко выявляется у детей с БА. Эта тенденция хорошо согласуется с другими эозинофильными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, такими как полипозная риносинусопатия, эозинофильный средний отит, аспирин-зависимые респираторные заболевания и ХЭП, что указывает на общие патогенетические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний у взрослых.

Согласно имеющимся данным, в мире насчитывается более 4 млн пациентов с АБЛА. Распространенность АБЛА при БА составляет около 2,5% и может повышаться до 45% у пациентов с БА сенсibilизацией к *A. fumigatus*. АБЛА может быть связан с аллергическим аспергиллезным синуситом, который рассматривается в качестве эквивалента синусита при АБЛА и данный синдром называется синобронхиальный аллергический аспергиллез. Последнее время участились случаи АБЛА у пациентов с ХОБЛ и ее стали относить к факторам риска.

Классические диагностические критерии АБЛА включают БА, затемнения в легких (в анамнезе), проксимальные бронхоэктазы, повышенный уровень IgE в сыворотке крови и гиперчувствительность к *A. fumigatus* (аллергическая реакция немедленного типа на prick-тест с антигеном *Aspergillus*), преципитирующие антитела на *A. fumigatus* и

повышенный уровень специфических IgE на *A. fumigatus*. К другим критериям АБЛА относят отхождение слизистых пробок, наличие аспергилл в мокроте и позднюю аллергическую реакцию на внутрикожное введение антигена аспергилл. У пациентов с АБЛА типичные проксимальные бронхоэктазы могут отсутствовать, такие случаи называются АБЛА-серопозитивными. Международное общество микологии человека и животных (ISHAM) представляет собой рабочую группу (www.abpaworkinggroup.org), которая в 2013 г. созвала международную конференцию и сформулировала рекомендации по диагностике АБЛА (табл. 4).

Таблица 4. Диагностические критерии АБЛА, предложенные ISHAM.

Предрасполагающие болезни	• Бронхиальная астма • Муковисцидоз
Обязательные критерии (оба должны присутствовать)	• Положительный кожный prick-тест к <i>Aspergillus</i> 1 типа (кожная гиперчувствительность немедленного типа к антигену <i>Aspergillus</i>) или повышение уровня IgE к <i>Aspergillus fumigatus</i> • Повышение уровня общего IgE (более 1000 МЕ/мл)
Второстепенные критерии (не менее 2 из 3)	• Наличие преципитирующих или IgG-антител к <i>Aspergillus fumigatus</i> в сыворотке • Затемнения на рентгенограмме легких, характерные для АБЛА • Эозинофилия крови более 500 клеток/мкл у пациентов, не получающих ГКС (возможно в анамнезе)

В рамках Японской исследовательской программы аллергического бронхолегочного микоза (АБЛМ) при поддержке Японской организации медицинских исследований и разработок были разработаны новые 10-компонентные диагностические критерии АБЛА/АБЛМ у пациентов без муковисцидоза (табл. 5).

Таблица 5. Новые клинические диагностические критерии АБЛА/АБЛМ.

№	Критерий
1	Текущая БА или БА / астмаподобные симптомы, включая свистящее дыхание, в анамнезе
2	Эозинофилия периферической крови (>500 клеток/мкл)
3	Повышение уровня общего IgE сыворотки (>417 МЕ/мл)
4	Немедленная кожная гиперчувствительность или специфические IgE к мицелиальным грибам
5	Наличие преципитинов или специфических IgG к мицелиальным грибам

6	Рост мицелиальных грибов в культурах мокроты или БАЛ
7	Наличие гифов гриба в слизистых пробках из бронхов
8	Центральные бронхоэктазы при КТВР
9	Наличие слизистых пробок в центральных бронхах по данным КТВР/ бронхоскопии, или отхаркивание слизистой пробки в анамнезе
10	Разжиженная слизь в бронхах при КТВР

Примечание: Мицелиальные грибы в критериях 4-6 должны быть идентичными. Диагноз АБЛА устанавливается при наличии 6 и более критериев.

Тяжелая форма БА относится к факторам риска АБЛА. У пациентов с отсутствием специфических IgE к *A. fumigatus* вряд ли имеется АБЛА. Выделяют 5 различных форм АБЛА: острая, ремиссии, рецидивирующие обострения, ГКС-зависимая БА и терминальная (фибротическая) стадия. Однако было предложено, что легочные затемнения и эозинофилия периферической крови могут присутствовать только в острой фазе или рецидивирующих обострениях заболевания.

КТВР грудной клетки выявляет бронхоэктазы с наличием или без скопления секрета в расширенных бронхах, расположенные преимущественно в центральных и верхних отделах легких. Основной характеристикой АБЛА является повреждение крупных бронхов, со слизистыми пробками, содержащими аспергиллы и обтурирующими дыхательные пути, с последующим ателектазом и повреждением бронхиальной стенки. Проксимальные бронхоэктазы (в медиальной части легких от корня к грудной стенке) преобладают в верхних долях и хорошо визуализируются при КТВР грудной клетки. Однако проксимальные бронхоэктазы образуются не в начале болезни, а являются осложнением АБЛА, и не могут быть использованы в качестве раннего диагностического критерия. Также часто определяются закупорка вязкой слизью, мозаичное ослабление, центрилобулярные узелки, затемнения по типу «дерево в почках». У больных БА наличие бронхоэктазов в трех и более долях с центрилобулярными узелками и слизистыми пробками на КТВР с высокой вероятностью свидетельствуют об АБЛА (рис. 10). КТ-картина позволяет диагностировать АБЛА в 84% случаев больных ЭЗЛ. По КТ-паттерну выделяют следующие варианты АБЛА: без бронхоэктазов, с бронхоэктазами, со сгустками слизи и плевропневмофиброзом.

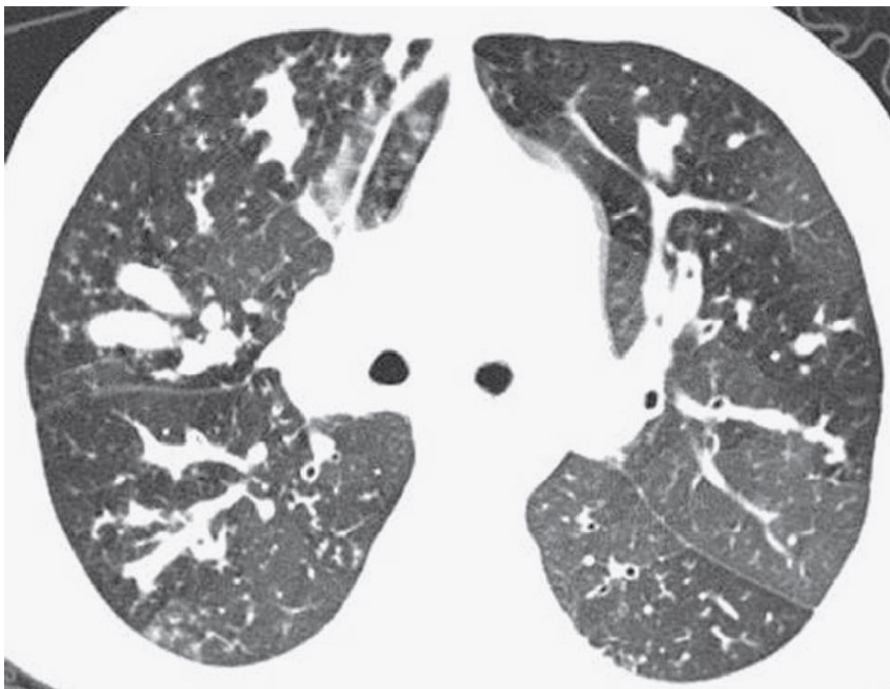


Рис. 10. КТВР грудной клетки пациента с АБЛА: центральные бронхоэктазы с признаками большого количества бронхиального содержимого (бронхиальный секрет), двусторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «псевдоматового стекла», которые чередуются с зонами обычной или пониженной плотности (симптом «мозаичной перфузии»). Вышеописанный паттерн характерен для сочетания поражения крупных (бронхоэктазы) и мелких дыхательных путей (симптом «мозаичной перфузии» - косвенный признак поражения мелких бронхов).

Начальная стадия АБЛА характеризуется преходящими затемнениями в легких вследствие эозинофильной пневмонии или закупоркой слизи с вытекающими отсюда ателектазами сегмента или доли легкого. У больных отмечается лихорадка. Эозинофилия крови, как правило, выше 1000 клеток/мкл; одновременно с появлением преходящих инфильтратов, выявляемых при рентгенографии легких, эозинофилия становится больше 2000 клеток/мкл. Мокрота содержит эозинофилы и кристаллы Шарко-Лейдена. Уровень общего IgE и специфических IgE-антител к *A. fumigatus* бывает очень высоким. Повышено содержание хемокина, регулируемого тимусом и активацией (TARC) в сыворотке крови, что может быть использовано в качестве маркера для диагностики и мониторинга течения АБЛА. Также для АБЛА характерны обструктивные и рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

Морфологически АБЛА характеризуется: 1) аллергическим (эозинофильным) муцином в бронхах (закупоркой слизи бронхов), 2) расширением бронхов слизью (центральный бронхоэктаз) и 3) бронхоцентрическим гранулематозом с эозинофилией легочной ткани, эозинофильной пневмонией и организуемой пневмонией в

периферических отделах легких. В 1988 г. Bosken et al. предложили морфологические диагностические критерии для АБЛА, основанные на изучении резецированных участков легких. Согласно их данным, наличие эозинофильных слизистых пробок или бронхоцентрического гранулематоза с выраженной инфильтрацией эозинофилами, и обнаружение мицелия грибов в этих областях без тканевой инвазии свидетельствует о диагнозе АБЛА (рис. 11).

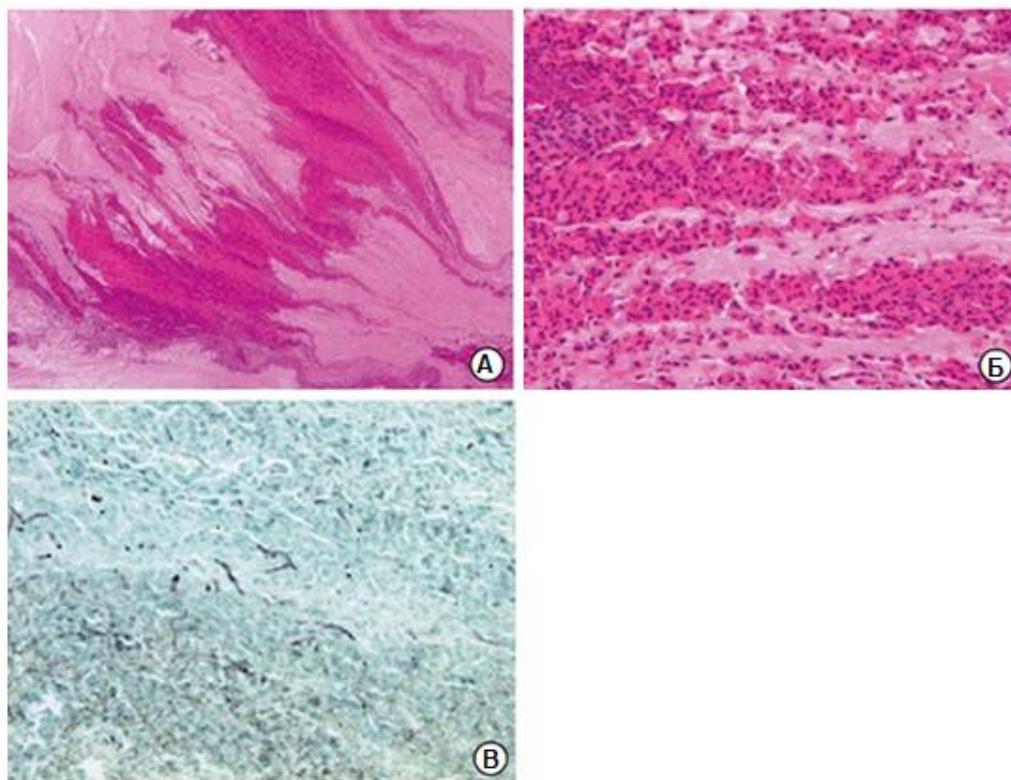


Рис. 11. Гистопатология эозинофильного муцина в бронхах. Слизистые пробки в бронхах резецированных легких у пациента с АБЛА демонстрируют древовидную структуру (А: Окраска гематоксилин-эозином, x5, которая содержит эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена и фибриновый экссудат; Б: Окраска гематоксилин-эозином, x40; В: Мицелии грибов редко встречаются в слизистых пробках (окраска по Grocott, x40).

При АБЛА слизистые пробки в основном содержат эозинофилы, кристаллы Шарко-Лейдена и фибриновый экссудат, заполняющий бронхи с образованием древовидной структуры. Мицелиальные грибы обнаруживаются в слизистых пробках не так плотно, как это бывает при хронических легочных микозах. Нейтрофилы иногда встречаются по периферии эозинофильных слизистых пробок. В качестве механизма образования эозинофильных слизистых пробок при различных заболеваниях предложена гибель ДНК клеток (этоз). Этоз первоначально описан в нейтрофилах, которые выделяют гранулированные белки вместе с хроматиновой ДНК ядра (нейтрофильной внеклеточной ловушкой [NETs]), обладающей бактерицидной активностью. Грибы также вызывают этоз

нейтрофилов, но недавние исследования показали, что нейтрофильная внеклеточная ловушка не обладает фунгицидной активностью.

Существующие методы лечения АБЛА, как правило, имеют низкий уровень доказательства. В дополнение к общепринятому лечению тяжелой БА (высокие дозы ИГКС и бронходилататоры длительного действия), лечение АБЛА основывается на назначении ГКС, в т.ч. пульс-терапии, в период обострения. ГКС улучшают клинические симптомы, лабораторные и рентгенологические отклонения (эозинофилия, высокий уровень IgE в сыворотке и затемнения в легких) во время острой фазы АБЛА. ГКС на длительное время назначаются пациентам с частыми обострениями и при наличии признаков прогрессирующего поражения легких. Лечение эпизодов затемнения легких может предотвратить прогрессирование АБЛА и развитие фиброза легких. ИГКС могут снизить необходимость назначения пероральных ГКС.

Одновременный прием итраконазола с СГКС у пациентов с АБЛА и БА приводил к частичному/полному улучшению симптомов и рентгенологической картины, уменьшению уровня общего IgE сыворотки на 25% и более, что позволило снизить дозу ГКС. Также продемонстрировано, что итраконазол уменьшает содержание эозинофилов и ЭКП в мокроте, уровень общего IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* сыворотки, частоту обострений АБЛА и БА. Продолжительность лечения итраконазолом не стандартизована, препарат назначается на период не менее 4-6 месяцев. Эффективность лечения и благоприятный прогноз оцениваются по клиническому и рентгенологическому улучшению, непрерывному падению уровня общего IgE в сыворотке крови на 25% и более.

Эффективность вориконазола и позаконазола при лечении АБЛА продемонстрирована лишь в единичных случаях, особенно при муковисцидозе, не доказана их большая эффективность по сравнению с итраконазолом. Небулайзерная терапия липосомальным амфотерицином приводила к устойчивому улучшению состояния больных АБЛА. Анти-IgE-терапия омализумабом пациентов с тяжелой БА приводит к улучшению клинических симптомов, уменьшению частоты обострений и дозы СГКС.

Бронхоцентрический гранулематоз

БГ впервые описан А. Liebow в 1973 г. Это редкое заболевание характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением эпителия бронхов и бронхиол с хроническими воспалительными изменениями в паренхиме прилежащего легкого. Гранулематозный воспалительный процесс приводит к деструкции слизистой и стенок бронхиол. С помощью окраски метенамином серебром у некоторых пациентов обнаруживают гифы грибов. Плотный воспалительный инфильтрат в большинстве

случаев присутствует в перибронхиальной ткани. У больных БА с БГ эозинофилы составляют основную долю инфильтрата. Другие изменения включают воспаление сосудов и закупорку слизи.

Более 50% случаев БГ связаны с БА и АБЛА, у которых часто имеются лихорадка и кашель. Предполагается, что гранулемы дыхательных путей являются гистопатологическим проявлением грибковой сенсibilизации. Эозинофилия периферической крови встречается часто, как правило, выше 1000 клеток/мкл. Также обнаруживаются эозинофилия легочной ткани, мицелии грибов в биоптатах легкого и положительные культуры *Aspergillus* в мокроте.

Рентгенологические манифестации БГ неоднородны. Имеются два доминирующих паттерна: узловые или опухолеподобные изменения и локальные участки уплотнения легочной ткани, преимущественно односторонние, располагаются в верхних отделах легких. КТВР легких также выявляет неспецифические признаки: объемное образование или консолидацию, затрагивающую вторичную легочную дольку с ателектазом. Поэтому необходима морфологическая верификация диагноза.

Гистологическая характеристика БГ состоит из первичного гранулематозного воспаления бронхов и бронхиол с последующей их деструкцией вследствие прогрессирующего воспалительного процесса. БГ характеризуется перибронхиолярными или перибронхиальными некротизирующими гранулемами, не инвазирующими легочные артерии (рис. 12).

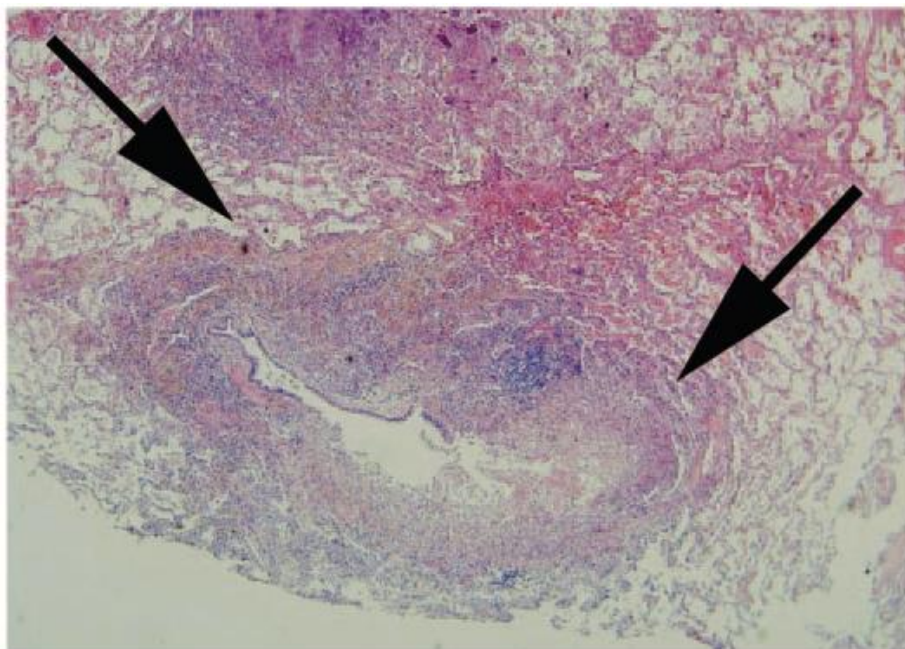


Рис. 12. Открытая биопсия легкого пациента с БГ. Образование перибронхиолярной некротизирующей бронхоцентрической гранулёмы (стрелки). Окраска гематоксилин-эозином, х40.

У половины пациентов в очагах повреждения легкого обнаруживают нейтрофилы, но не эозинофилы, они не страдают БА и причина БГ не известна. В некоторых случаях выявляют инфекционную причину.

Терапия ГКС эффективна у большинства пациентов с БГ, однако до начала лечения необходимо исключить инвазивные формы микобактериальной и грибковой инфекций. Пациенты, получавшие ГКС, имеют хороший прогноз, однако рецидивы часты.

ЭП, вызванные лекарственными препаратами, токсинами и радиационно-индуцированные.

Лекарственная эозинофилия

Прием более 200 лекарственных препаратов может привести к развитию ЭП. Эозинофильные заболевания легких, вызванные приемом лекарственных средств, можно посмотреть на веб-сайте www.pneumotox.com, который обновляется ежедневно. В недавно опубликованном обзоре антибактериальные препараты (даптомицин, миноциклин и нитрофурантоин) и противовоспалительные средства (мезаламин и сульфасалазин) являются основной причиной лекарственно-индуцированной ЭП (54% из 196 случаев). Лекарственные средства, которые могут вызывать легочные инфильтраты с эозинофилией крови, приведены в табл. 6. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, противовоспалительные препараты, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, антидепрессанты и психотропные средства. Токсины, включая вдыхаемые рекреационные агенты, такие как героин и кокаин, являются хорошо известными причинами ЭП. У части пациентов с радиационным поражением легких также обнаруживается ЭП.

Таблица 6. Лекарственные средства, на прием которых может развиваться ЭП.

Группа	Препараты (число случаев)
Антибиотики, противомикробные	Даптомицин (32), миноциклин (17), нитрофурантоин (12), азитромицин (3), дапсон (3), сульфаниламиды (2), цефтаролин (2), этамбутол (2), ампициллин (1), имипенем (1), изониазид (1), пиперациллин-тазобактам (1), цефаклор (1), кларитромицин (1), рокситромицин (1), тозуфлоксацин (1), тетрациклин (1)
Противовоспалительные	Мезаламин (32), сульфасалазин (13), ибупрофен (2), пироксикам (2), диклофенак (2), балзалазид (1),

	бензбромарон (1), нимесулид (1), буцилламин (1), напроксен (1)
Противомалярийные	Дапсон-пириметамин (2), фансидар (2), мефлохин (1), атоваквон/прогуанил (1)
Антидепрессанты, нейролептики	Амитриптилин/мапротилин (4), венлафаксин (3), рисперидон (2), клозапин (2), тразодон (2), пароксетин (1), дулоксетин (1), сертралин (1)
Противосудорожные	Леветирацетам (3), вальпроевая кислота (3), фенитоин (3), карбамазепин (1)
Кардиологические	Амиодарон (4), мексилетин (1), дилтиазем (1), симвастатин (1), каптоприл (1), ифенпродил (1)
Противоопухолевые	Метотрексат (3), гемцитабин (2), тегафур-урацил (1), флударабин (1), аминоклутетимид (1), цисплатин (1)
Иммуноterapia	Устекинумаб (2), интерферон-α (1), инфликсимаб (1), абатацепт (1), FK-506 (1)
Препараты других групп	Ацетаминофен (3), прогестерон (2), дабигатран (1), диаминодифенил сульфон (1), камостат мезилат (1), ранитидин (1), кромогликат натрия (1)

Примечание: В скобках указано число описанных случаев ЭП на прием препарата.

Лекарственно-индуцированная ЭП может клинически проявляться в острой или подострой/хронической формах. Острая форма похожа на ОЭП с симптомами менее 1 месяца, тяжелыми клиническими проявлениями и составляет примерно 70% случаев лекарственно-индуцированной ЭП. Подострая/хроническая форма похожа на ХЭП с симптомами более месяца и составляет около 30% случаев. Эозинофилия периферической крови наблюдается примерно в 20% острых и 80% хронических форм, вызванных лекарственными препаратами. К тяжелым проявлениям относят случаи лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) - DRESS-синдром. Реакция гиперчувствительности развивается между 2 и 8 недель после приема лекарственного препарата. При биопсии обнаруживаются инфильтраты, состоящие преимущественно из эозинофилов и лимфоцитов (рис. 13).

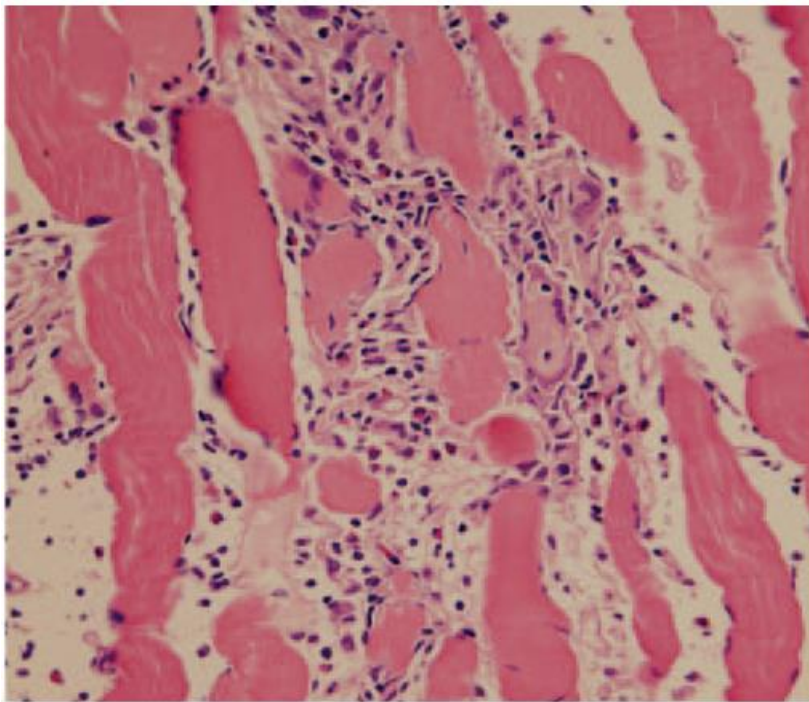


Рис. 13. Биоптат мышцы пациента с DRESS-синдромом. Инфильтраты, состоящие из эозинофилов, лимфоцитов и плазматических клеток в мышечных волокнах. Окраска гематоксилин-эозином, x400.

Диагноз лекарственной ЭП основывается на клинико-anamnestических данных, эозинофилии крови и рентгенологических признаках. КТВР легких выявляет неспецифические признаки: периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, симптом «матового стекла». Гистологически лекарственно-индуцированная пневмония проявляется скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, а в редких случаях – лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилегающем интерстиции.

Отказ от вызывающего заболевание препарата является краеугольным камнем терапии. У большинства больных через 7-10 дней после прекращения приема препарата содержание эозинофилов в периферической крови нормализуется. При тяжелой или рецидивирующей реакции назначаются СГКС коротким курсом. Терапия ГКС помогает ускорить разрешение клинических симптомов и рентгенологических инфильтратов. Доза и продолжительность терапии СГКС такие же, как и при ОЭП. Общий прогноз благоприятный.

Токсические реакции

Синдром эозинофилии-миалгии описан впервые в 1989 г. у пациентов (штат Нью-Мексика, США), длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве

седативного средства. Наряду с генерализованной миалгией, отеками, кожными высыпаниями, парестезиями и эозинофилией периферической крови более 1000 клеток/мкл, у больных отмечалось поражение интерстиция легких, проявляющееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании обнаруживали двусторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение СГКС приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации числа эозинофилов.

В 1981 г. в Испании была зарегистрирована вспышка «синдрома токсического масла». Источником эпидемии явилось употребление в пищу денатурированного растительного масла, которое было маркировано как оливковое. Заболело около 20 тыс. человек, смертность составила более 1,5%. На ранней стадии заболевание проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20000 клеток/мкл. На более поздней стадии - отеками конечностей, склеродермоподобными изменениями кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами. Лечение СГКС приводило к быстрому улучшению клинического состояния и нормализации содержания эозинофилов.

Лучевая терапия

Хроническая ЭП может развиваться после лучевой терапии рака молочной железы. Она обнаруживается у женщин, имеющих в анамнезе БА или аллергию, в среднем через 3,5 месяца после завершения лучевой терапии. Описан случай болезни спустя 6 лет после завершения лучевой терапии. Основными симптомами являются одышка и кашель, одно- или двусторонние, и, возможно, мигрирующие затемнения в легких. У всех пациентов имеется эозинофилия крови более 1000 клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ более 40%. Состояние больных быстро улучшается при приеме пероральных ГКС, у некоторых пациентов после лечения наступает рецидив. Этот синдром похож на организующую пневмонию, возникающую после лучевой терапии молочной железы. ЭП развивается после лучевой терапии преимущественно у больных с ранее существовавшим Th2-лимфоцитарным ответом, вместе с другими неизвестными дополнительными факторами.

ДРУГИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ, СВЯЗАННЫЕ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Эозинофилия крови и/или БАЛ была описана у пациентов с патологией легких, у которых ЭП не является основным заболеванием.

Бронхиальная астма

Эозинофилы играют центральную эффекторную в патофизиологических нарушениях процессах при БА. Эозинофильная БА характеризуется увеличением эозинофилов в дыхательных путях и/или периферической крови. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые приводят к деструкции и десквамации эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов. Имеющиеся данные подтверждают, что в основе тяжелой БА лежит эозинофильное воспаление дыхательных путей, которое напрямую связано с контролем заболевания и риском обострения.

Содержание эозинофилов в крови у больных БА варьирует и редко превышает 500-1000 клеток/мкл. Сравнение различных фенотипов БА показывает, что количество эозинофилов при аллергической форме выше, чем при неатопической, и еще выше у пациентов с аспириновым фенотипом / аспирин-индуцированным респираторным заболеванием (AERD). У пациентов без симптомов, особенно получающих базисную терапию ГКС, количество эозинофилов часто нормальное. У больных с тяжелым обострением БА отмечалась эозинопения, связанная с миграцией эозинофилов в респираторный тракт, что сопряжено с ухудшением функции легких и параллельным повышением концентрации ЭКП в сыворотке. Исследования биоптатов, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него, также показали выраженную эозинофилию. В жидкости БАЛ больных БА содержание эозинофилов умеренно повышено (обычно менее 5%), увеличение содержания эозинофилов в альвеолярных образцах менее выражено, чем в бронхах. Хотя для эозинофильных пневмоний характерна инфильтрация бронхов эозинофилами, при БА это наблюдается не всегда.

В последние годы особое внимание уделяется эозинофильному фенотипу БА, который наблюдается примерно у 50% пациентов с тяжелым течением болезни. Эозинофилы стали отличительной чертой распространенного типа тяжелой БА, который также включает Т-хелперы 2 типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2 типа (ILC-2), и был обозначен как Т2-высокий эндотип. Эозинофильное воспаление дыхательных путей (нередко с незначительным повышением или нормальным содержанием эозинофилов в периферической крови) является маркером ГКС-зависимой болезни, сопряжен с высоким риском обострений, и может быть мишенью для специфических ингибиторов, включая гуманизированные моноклональные антитела к ИЛ-5 (меполизумаб и реслизумаб), рецептору ИЛ-5 (ИЛ-5R-альфа) (бенрализумаб), ИЛ-4/ИЛ-13 (дупилумаб), IgE

(омализумаб), тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLP) тезепелумаб и хемоаттрактанту рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов (CRTH2) февипипрант.

Кроме того, у некоторых пациентов БА имеется гиперэозинофилия крови (более 1500 клеток/мкл) или эозинофилия БАЛ (более 25%, иногда более 40%), и это состояние называется «гиперэозинофильная БА». Гиперэозинофильная БА, как правило, протекает тяжело, часто требуется назначение высоких доз ингаляционных или даже пероральных ГКС. При этой форме болезни могут развиваться ЭГПА, АБЛА или ХЭП.

Эозинофильная ХОБЛ

В последние годы существенно возросло количество публикаций, свидетельствующих о том, что эозинофильная ХОБЛ представляет собой отдельный фенотип заболевания с характерными клиническими особенностями и реакцией на лечение ГКС. Общепринятого определения эозинофильной ХОБЛ нет, поскольку разные исследователи использовали различные критерии и подсчет эозинофилов у пациентов с ХОБЛ. Уровень эозинофилов имеет важное значение при ведении пациентов, несмотря на то что роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ полностью не выяснена. Показана потенциальная роль эозинофилов крови в возникновении обострений и прогнозировании эффективности ГКС при лечении ХОБЛ, причем она увеличивается с повышением содержания эозинофилов.

Цитологический анализ индуцированной мокроты показал, что эозинофильное воспаление наблюдается примерно в 19-67% случаев ХОБЛ, в зависимости от используемого порога эозинофилов и исследуемой популяции пациентов. Однако в этих исследованиях не учитывались статус курения, инфекционные обострения и прием ГКС, которые могут повлиять на уровень эозинофилов. Увеличение количества эозинофилов в мокроте во время обострения ХОБЛ у некоторых пациентов и повышение содержания эозинофилов в мокроте или крови при стабильной ХОБЛ может быть полезным предиктором ответа на ИГКС и профилактики обострений, и использования СГКС при лечении обострения ХОБЛ.

Согласно GOLD, количество эозинофилов выше 300 клеток/мкл считается убедительным аргументом в пользу стартовой трехкомпонентной терапии (ИГКС, ДДБА и ДДАХ) у пациентов группы В наряду с другими факторами (частота обострений, недавняя госпитализация по поводу обострения, БА в анамнезе). Последующая терапия ИГКС рекомендуется пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДБА или ДДАХ (кроме уровня эозинофилов менее 300 клеток/мкл) и приема комбинации ДДБА и ДДАХ (кроме уровня эозинофилов менее 100 клеток/мкл). Также предложено рассматривать

содержание эозинофилов менее 150 клеток/мкл как отрицательный предиктор снижения частоты обострений при терапии ИГКС наряду с нечастыми обострениями в анамнезе.

Уровень эозинофилов крови при стабильной ХОБЛ можно использовать для прогнозирования риска смертности и обострений, а количество эозинофилов в начале обострения позволяет выявить пациентов с риском худших исходов и прогнозирования риска повторной госпитализации, продолжительности госпитализации, ответ на ИГКС и смертность.

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит, впервые описанный в 1989 г. Gibson P.G. и соавторами, характеризуется эозинофилией дыхательных путей и мокроты (около 40%) при отсутствии бронхиальной гиперреактивности или обструкции дыхательных путей, и чаще всего проявляется хроническим непродуктивным кашлем. У пациентов с эозинофильным бронхитом уровень эозинофилии, наблюдаемый в индуцированной мокроте, БАЛ или эндобронхиальных биоптатах, сходный с таковым у пациентов с легкой БА, но не бывает инфильтрации тучными клетками гладких мышц дыхательных путей как при БА. Имеются данные, что эозинофилия мокроты при эозинофильном бронхите гораздо выше, чем при БА.

Пациенты с эозинофильным бронхитом обычно хорошо отвечают на лечение ИГКС. При резистентной форме рекомендуется назначение СГКС. В настоящее время нет данных об эффективности антагонистов лейкотриенов. Имеются клинические наблюдения, показавшие эффективность лечения антагонистом эотаксина тканевого рецептора CCR3, рецептора эотаксина и других хемокинов. Прогноз эозинофильного бронхита обычно благоприятный, хотя у некоторых пациентов может развиваться хроническая обструкция дыхательных путей, и им может быть поставлен клинический диагноз БА.

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Умеренно повышенный уровень эозинофилов обнаруживается в БАЛ при интерстициальных идиопатических пневмониях (идиопатическом легочном фиброзе, неспецифической интерстициальной пневмонии, КОП, десквамативной интерстициальной пневмонии). Эозинофилия БАЛ – плохой прогностический признак. Очаговая эозинофильная пневмония была описана в случаях обычной интерстициальной пневмонии, и локальное обнаружение незначительного числа эозинофилов является характерной особенностью неспецифической интерстициальной пневмонии.

КОП характеризуется наличием инфильтрата из воспалительных клеток, фибробластов и соединительной ткани в просвете дистальных дыхательных путей. Причины организуемой пневмонии могут быть различные, например, инфекция или лекарственная реакция, или криптогенная. Типичные клинические и рентгенологические проявления (неоднородные альвеолярные затемнения) при организуемой пневмонии могут имитировать ХЭП. Кроме того, могут быть случаи патологического перекреста организуемой пневмонии и ХЭП, с очагами организуемой пневмонии при ХЭП, и эозинофилами при организуемой пневмонии. В некоторых случаях организуемая пневмония может возникать вследствие нелеченной ХЭП. Эозинофилия БАЛ может встречаться у менее 20% пациентов с КОП.

Легочный гистиоцитоз

Лангергансноклеточный гистиоцитоз легких (эозинофильная гранулема или легочный гистиоцитоз Х) развивается в результате пролиферации клеток Лангерганса. Патологические очаги в легких представлены узелками звездчатой формы, чаще бронхиолоцентрическими, которые состоят из клеток Лангерганса, эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов. Эозинофилы обычно присутствуют в начальной (активной) стадии заболевания и способствуют образованию «эозинофильной гранулемы». Примерно в 25% случаев они располагаются по периферии очагов поражения. При хронической стадии заболевания эозинофилы встречаются редко или отсутствуют.

Трансплантация легких

Эозинофильный альвеолит в легких реципиента указывает на острое отторжение (тканевая эозинофилия является критерием отторжения органа после трансплантации и других органов - почек, сердца, печени и поджелудочной железы). Повышение эозинофилов в периферической крови (8% более) и БАЛ (2% и более) связано с плохим исходом трансплантации легких. Следует помнить, что эозинофильная реакция в легких реципиента также может быть результатом инфекционных агентов, например, аспергилл, синегнойной палочки или вируса Коксаки.

Легочная эозинофилия и COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). У пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания развивается лимфоцитарная инфильтрация паренхимы легких. Эозинопения

является важным ранним маркером тяжелого течения COVID-19, и ее наличие должно насторожить клиницистов относительно дальнейшего прогрессирования заболевания. Однако уровень эозинофилов начинает повышаться при улучшении клинического состояния пациентов. Сообщения о случаях заболевания предполагают предварительную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и ОЭП. Были сообщения о клиническом ухудшении состояния пациентов или повторной госпитализации после острой фазы заболевания COVID-19. Типичные рентгенологические данные, сопровождающиеся эозинофилией БАЛ и реакцией на лечение ГКС, подтвердили диагноз ОЭП у этих пациентов. Однако остается неясным, может ли сам вирус или лекарства, используемые для лечения, быть провоцирующим фактором.

РАЗЛИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ

Воспалительные заболевания

При заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных и ревматологических заболеваниях нередко наблюдается эозинофилия периферической крови как проявление генерализованного воспалительного ответа. Легкая/умеренная степень эозинофилии, вероятно, связана с частым использованием нестероидных противовоспалительных средств и ГКС. Саркоидоз - иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание, часто связан с эозинофилией периферической крови, а иногда с умеренной эозинофилией БАЛ. У двух пациентов с саркоидозом описана посттрансплантационная легочная эозинофилия, после разрешения которой развился синдром облитерирующего бронхиолита. Однако еще предстоит доказать, является ли вследствие саркоидоза или связано с сопутствующими ЭЗЛ.

Также ОЭП является редким, но доказанным легочным проявлением воспалительного заболевания кишечника. Ранее считалось, что ОЭП возникает исключительно как реакция на лекарственные препараты (обычно на месалазин или сульфасалазин), но описаны случаи ОЭП у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые не получали эти препараты.

Другие инфекционные заболевания

Легочной эозинофилией могут сопровождаться не только паразитарные инфекции, но грибковые, микобактериальные и, в некоторых редких случаях, вирусные инфекции. Эозинофилия периферической крови и ОЭП выявляются при кокцидиомикозе и криптококкозе, но менее вероятно при других грибковых инфекциях, таких как гистоплазмоз и кандидоз. По-видимому, это связано с реакцией гиперчувствительности на

грибковые патогены в дыхательных путях. Недавно появились данные, свидетельствующие о значительном эозинофильном воспалении при туберкулезных поражениях легких. Эозинофилия периферической крови не является обычным признаком вирусных инфекций, но была обнаружена при Т-лимфотропном вирусе 1 человека (HTLV-1) и ВИЧ-инфекциях. Хотя эти инфекции чаще всего связаны с лимфоидной интерстициальной пневмонией или инфекционными осложнениями при вторичных иммунодефицитах, в этих когортах встречаются пациенты с тяжелыми заболеваниями легких с эозинофилией.

Злокачественные заболевания

Эозинофилия периферической крови без сопутствующей легочной патологии является общим признаком многих гематологических злокачественных новообразований. У 25% больных с лимфогранулематозом обнаруживается гиперэозинофилия, которая, возможно, связана с повышением уровня ИЛ-5. У большинства больных также повышен уровень IgE. Тем не менее, есть редкие сообщения о случаях ОЭП или ХЭП как раннем проявлении лимфомы, чаще наблюдаемых при болезни Ходжкина и неходжкинской Т-клеточной лимфоме, а не В-клеточного происхождения. Кроме того, имеются сообщения о случаях редкой первичной лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой легких (MALT), маскирующейся под ОЭП. Эозинофильная инфильтрация легких является признаком других гематологических злокачественных новообразований, при которых наблюдается первичная эозинофильная клональная экспансия, в отличие от эозинофилии, обусловленной высвобождением цитокинов. Такие злокачественные новообразования включают острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и хронический эозинофильный лейкоз обычно проявляются ГЭС, как обсуждалось ранее.

ЭП была описана у больного с раком желудка, продуцирующим ГМ-КСФ и ИЛ-5. Паранеопластическая гиперэозинофилия является признанным, хотя и редким, признаком некоторых форм аденокарциномы легкого, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, и в редких случаях может привести к ОЭП. Вероятнее всего, механизм возникновения эозинофилии связан с секрецией злокачественными клетками патологических эозинофильных хемотаксических факторов.

Диагностический алгоритм при эозинофильных заболеваниях легких

Определяющими характеристиками эозинофильных заболеваний легких являются повышенное количество эозинофилов в периферической крови (>500 клеток на мкл), часто сочетающееся с затемнениями легких на рентгенограмме и/или КТВР органов

грудной клетки. Учитывая, что не все эозинофильные заболевания легких достигают этого диагностического критерия на момент обращения, были установлены другие диагностические критерии, в том числе повышенное количество эозинофилов в жидкости БАЛ (например, >10%) или эозинофилия легочной ткани, подтвержденная при трансбронхиальной или открытой биопсии легких. Алгоритм обследования пациента представлен на рис. 14.

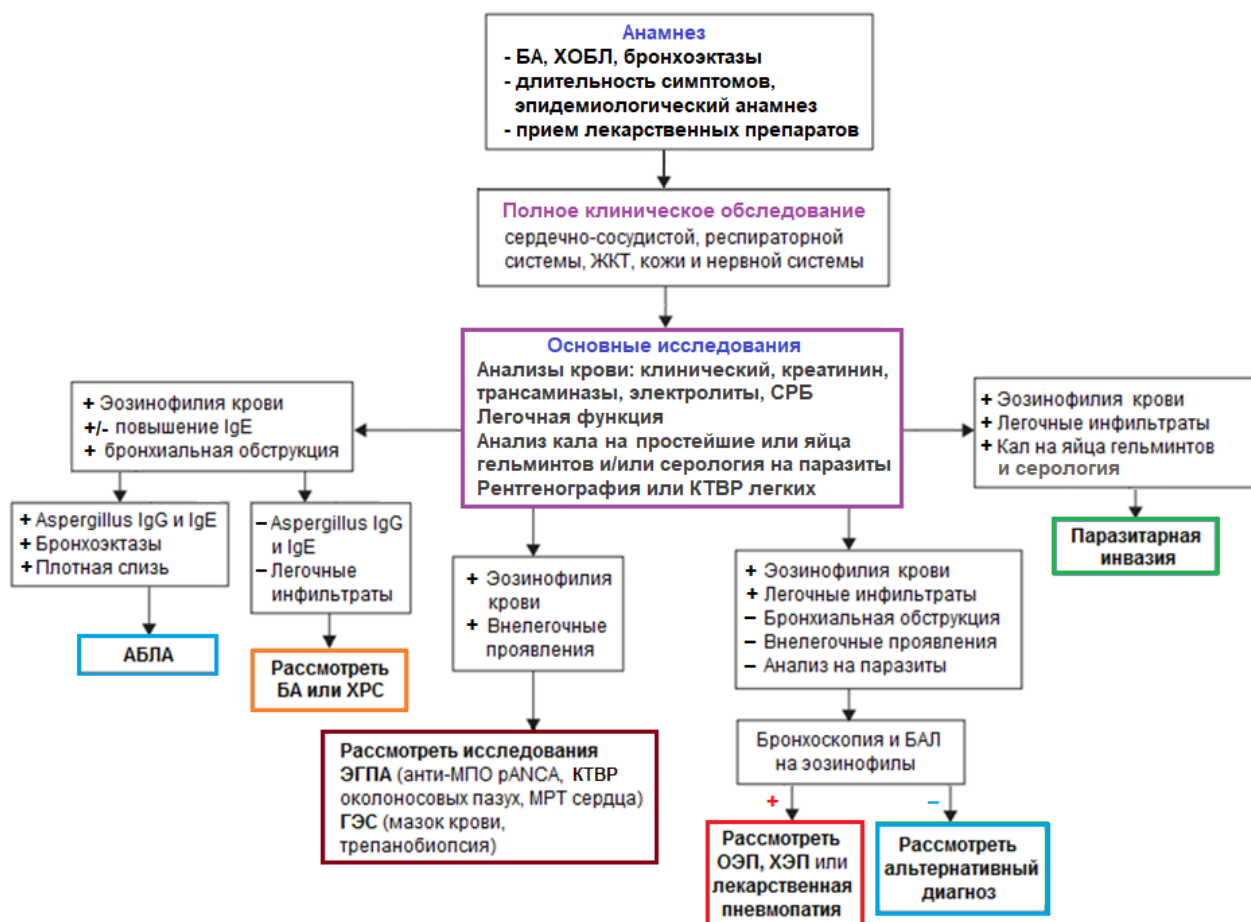


Рис. 14. Диагностический алгоритм при эозинофильных заболеваниях легких.

Дифференциальная диагностика эозинофильных заболеваний легких

ЭЗЛ включают широкий спектр болезней, проявляющихся различной степенью тяжести, начиная от проходящего затемнения легочной ткани с легкими симптомами, до тяжелой острой эозинофильной пневмонии, напоминающей ОРДС. Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина различных эозинофильных заболеваний легких существенно не различаются, что затрудняет установление точного диагноза. Наиболее важные факторы при диагностике легочной эозинофилии включают тщательный сбор анамнеза (история поездок, прием лекарственных препаратов, воздействие токсинов, другое), установление продолжительности и характера симптомов, в том числе бронхиальной астмы. Необходимо учитывать уровень эозинофилии крови

и/или БАЛ, общего IgE, наличие внелегочных проявлений, данные КТВР грудной клетки и гистологического исследования легочной ткани, а также корреляции между ними (табл. 7).

Эозинофилия крови выше 1500 клеток/мкл сужает диагностический поиск. Тем не менее, эозинофилия крови не обнаруживается в ранней стадии острой эозинофильной пневмонии и у пациентов, принимающих ГКС. Эозинофилия БАЛ (более 25%) может рассматриваться в качестве главного критерия при диагностике эозинофильной пневмонии. При наличии внелегочных проявлений следует исключать такие системные эозинофильные болезни, как ЭГПА или идиопатическом ГЭС, в то время как обструктивные нарушения легочной функции могут быть при АБЛА, ХЭП, ЭГПА и ГОБ.

Таблица 7. Дифференциально-диагностические критерии эозинофильных заболеваний легких.

Заболевание	БА	Длительность симптомов	Эозинофилия крови	Эозинофилия БАЛ	Повышение уровня IgE	Внелегочные проявления	Патологические изменения	КТВР - данные
ПЭП	Нет	Вариабельно	Да	>20%	Да	Нет	Инфильтрация альвеолярных перегородок и интерстиция эозинофилами	Узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, мигрирующие и транзиторные
ХЭП	Да (50%)	>1 мес.	Да	>25%	Часто	Нет	Инфильтрация альвеол и интерстиция эозинофилами, интерстициальный фиброз	Гомогенная периферическая консолидация (без участков «матового стекла»)
ОЭП	Нет	<1 нед.	Нет	>25%	Редко	Нет	Диффузное альвеолярное повреждение с наличием эозинофилов в интерстиции и альвеолах, интерстициальный отек	Двусторонние участки «матового стекла», утолщение междольковых перегородок
ЭГПА	Да (100%)	>6 мес.	Да	>25%	Да	Да	Некротический васкулит, внесосудистые гранулемы, эозинофильная пневмония	Утолщение стенок бронхов; мигрирующие участки «матового стекла» или субплевральная консолидация с лобулярным распространением, диффузное альвеолярное кровоизлияние
Идиопатический ГЭС	Нет	>6 мес.	Да	>25%	Да	Да	Эозинофильная инфильтрация с деструкцией	Инфильтраты; узелки с венчиком «матового стекла» вокруг; плевральный выпот; лимфаденопатия
Паразитарные инфекции	Нет	Вариабельно	Да	<20%	Да	Нет	Вариабельно в зависимости от типа паразитарной инвазии	Мигрирующие участки «матового стекла» при ПЭП; кисты или округлые тени; консолидация; плевральный выпот
АБЛА	Да (100%)	>6 мес.	Да	<20%	Да	Нет	Бронхоцентрическая гранулема с эозинофилами, мицелиями грибов	Транзиторные участки «матового стекла»; центрилобулярные узелки; мешотчатые бронхоэктазы, преимущественно в центральных и верхних отделах, с наличием или без бронхиального секрета; мукоидная закупорка и/или разжиженная слизь («палец в перчатке»)
БГ	Да (~33%)	>6 мес.	Да	<20%	Редко	Нет	Гранулематозное воспаление эпителия бронхов и бронхиол	Неспецифические признаки: консолидация, затрагивающая вторичную легочную дольку с ателектазом
Лекарственная эозинофилия	Нет	Вариабельно	Да	<20%	Да	Нет	Инфильтрация альвеол эозинофилами и макрофагами	Неспецифические признаки: периферическая консолидация с венчиком «матового стекла» вокруг
Эозинофильный бронхит	Нет	>8 нед.	Да	<20%	Нет	Нет	Утолщение стенки бронха; эозинофильная инфильтрация подслизистого слоя бронхов; гиперплазия подслизистых желез	Диффузное утолщение стенок бронхов; цилиндрические бронхоэктазы; центрилобулярные узелки
ГОВ	Да	Вариабельно	Да	>20%	Редко	Нет	Аккумуляция воспалительных клеток, с преобладанием эозинофилов, в стенке бронхиол; инфильтрация эозинофилами подслизистого слоя бронхиол	Центрилобулярные узелки в субплевральных отделах легких, приобретающие вид Y-образных структур (симптом «дерево в почках»), расширенные бронхи 4-5 генерации, утолщение стенок бронхов, в некоторых бронхах признаки бронхиального секрета

Контрольные вопросы (вопросы для самопроверки):

1. Определение понятия «легочная эозинофилия».
2. Три независимых критерия эозинофильных заболеваний легких.
3. На чем основана современная классификация эозинофильных заболеваний легких?
4. Дайте современную классификацию эозинофильных заболеваний легких.
5. Сформулируйте определение «идиопатическое эозинофильное заболевание».
6. Какие состояния относятся к вторичным эозинофильным заболеваниям?
7. Какое эозинофильное заболевание легких наиболее часто встречается в практике терапевта?
8. Назовите орфанные эозинофильные заболевания легких.
9. Какие состояния предрасполагают развитию аллергического бронхолегочного аспергиллеза?
10. Перечислите основные и дополнительные диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза.
11. Перечислите группы препаратов, вызывающих эозинофильную пневмонию.
12. Роль нейтрофильной миелопероксидазы при ЭГПА.
13. При каких эозинофильных заболеваниях легких наблюдается плеврит?
14. Для каких эозинофильных заболеваний характерны летучие легочные инфильтраты?
15. О чем свидетельствует эозинофилия бронхиальных смывов у пациента, перенесшего трансплантацию легких?
16. Дайте определение понятию «генно-инженерная биологическая терапия».
17. Какое заболевание ранее называли эозинофильная гранулема?
18. Перечислите ANCA-антитела.
19. Назовите классификационные критерии ЭГПА.
20. Какая частота встречаемости эозинофильного фенотипа тяжелой бронхиальной астмы в популяции?
21. Назовите фенотипы бронхоцентрического гранулематоза.
22. При каких эозинофильных заболеваниях легких назначается метотрексат?
23. Назовите варианты гиперэозинофильного синдрома.
24. При какой эозинофильной пневмонии не бывает эозинофилии крови?
25. В чем отличие острой эозинофильной пневмонии от хронической?
26. При каких эозинофильных заболеваниях легких наблюдаются внелегочные симптомы?
27. Перечислите клинические проявления DRESS-синдрома.
28. Назовите диагностические критерии гиперэозинофильного бронхиолита.

29. Дайте определение эозинофильной ХОБЛ.
30. Какой основной клинический признак при острой эозинофильной пневмонии?
31. Дайте определение радиационно-индуцированной эозинофильной пневмонии.
32. При каких паразитарных инвазиях наиболее часто развивается эозинофильная пневмония?
33. В чем отличие эозинофильного бронхита от эозинофильной бронхиальной астмы?
34. Проведение трепанобиопсии показано всем пациентам с гиперэозинофилией?
35. Назовите основные отличия ЭГПА и гранулематоза с полиангиитом.

Вопросы (задачи) для самоконтроля.

Выберите один правильный ответ.

1. Заболевание легких, которое не относится к эозинофильным заболеваниям легких
А. бронхиальная астма
Б. эозинофильный бронхит
В. бронхоэктазы
Г. эозинофильная ХОБЛ
Д. гистиоцитоз легких
2. Острая эозинофильная пневмония включает следующие диагностические критерии:
А. эозинофилия крови, эозинофилия бронхоальвеолярного лаважа, гипоксемия, субфебрилитет
Б. эозинофилия крови, эозинофилия бронхоальвеолярного лаважа, гипоксемия, фебрильная лихорадка
В. эозинофилия бронхоальвеолярного лаважа, гипоксемия, фебрильная лихорадка, повышение IgE
Г. эозинофилия бронхоальвеолярного лаважа, гипоксемия, фебрильная лихорадка
Д. эозинофилия крови, гипоксемия, фебрильная лихорадка, повышение IgE
3. Системное проявление, не характерное для хронической эозинофильной пневмонии
А. артралгия
Б. перикардит
В. лихорадка
Г. васкулит
Д. потеря веса

4. Характерные КТВР-признаки идиопатического гиперэозинофильного бронхиолита:

- А. двусторонние участки «матового стекла», утолщение междольковых перегородок
- Б. консолидация, затрагивающая вторичную легочную дольку с ателектазом, мелкие разветвленные затемнения
- В. центрилобулярные узелки и мелкие разветвленные затемнения
- Г. бронхоэктазы и бронхиолоэктазы преимущественно в базальных отделах легких
- Д. узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, бронхоэктазы

5. Эозинофильная гранулема характерна для

- А. саркоидоза легких
- Б. поздней стадии гистиоцитоза легких
- В. эозинофильного гранулематоза с полиангиитом
- Г. гранулематоза с полиангиитом
- Д. аллергического бронхолегочного аспергиллеза

6. КТВР-картина при острой эозинофильной пневмонии более напоминает изменения при

- А. идиопатическом гиперэозинофильном синдроме
- Б. хронической эозинофильной пневмонии
- В. эозинофильном гранулематозе с полиангиитом
- Г. остром респираторном дистресс-синдроме
- Д. криптогенной организуемой пневмонии

7. КТВР-картина при хронической эозинофильной пневмонии более напоминает изменения при

- А. идиопатическом гиперэозинофильном синдроме
- Б. острой эозинофильной пневмонии
- В. эозинофильном гранулематозе с полиангиитом
- Г. респираторном дистресс-синдроме взрослых
- Д. криптогенной организуемой пневмонии

8. Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит - это

- А. вариант интерстициальной пневмонии
- Б. проявление эозинофильного бронхита
- В. идиопатическое заболевание
- Г. вариант тяжелой эозинофильной бронхиальной астмы

Д. проявление лекарственной патологии

9. Хроническую эозинофильную пневмонию следует дифференцировать с

- А. криптогенной организуемой пневмонией
- Б. идиопатическом гиперэозинофильном синдроме
- В. эозинофильным гранулематозом с полиангиитом
- Г. аллергическим бронхолегочным аспергиллезом
- Д. лекарственной пневмопатией

10. Диагностическим маркером хронической эозинофильной пневмонии, определяемым в моче, является

- А. главный основной белок
- Б. эозинофильный катионный протеин
- В. эозинофильный нейротоксин
- Г. эозинофильная пероксидаза
- Д. эозинофильный протеин X

11. Диагностические критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом:

- А. тяжелая бронхиальная астма, синуситы, гиперэозинофилия
- Б. аспириновая астма, синуситы, легочная консолидация
- В. эозинофилия/гиперэозинофилия, транзиторные инфильтраты легких, внесосудистые эозинофильные гранулемы
- Г. тяжелая бронхиальная астма, гиперэозинофилия, синуситы, внесосудистые эозинофильные гранулемы, транзиторные инфильтраты легких
- Д. бронхиальная астма, эозинофилия, внесосудистые эозинофильные гранулемы, транзиторные инфильтраты легких

12. При лечении больных эозинофильным гранулематозом с полиангиитом не используется

- А. преднизолон
- Б. меполизумаб
- В. ритуксимаб
- Г. азатиоприн
- Д. монтелукаст

13. Характерная патоморфологическая картина при острой эозинофильной пневмонии
- А. инфильтрация альвеолярных перегородок и интерстиция эозинофилами
 - Б. диффузное альвеолярное повреждение с наличием эозинофилов в альвеолах и интерстиции
 - В. инфильтрация альвеол и интерстиция эозинофилами, интерстициальный фиброз
 - Г. эозинофильная инфильтрация с деструкцией альвеолярных перегородок
 - Д. инфильтрация альвеол эозинофилами и макрофагами
14. Наиболее эффективное средство при лечении тропической легочной эозинофилии
- А. Преднизолон
 - Б. Пиперазин
 - В. Диэтикарбамазин
 - Г. Хлорохин
 - Д. Гидроксихлорохин
15. Методы лечения больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом включают:
- А. ингаляционные глюкокортикостероиды, флуконазол
 - Б. системные глюкокортикостероиды, итраконазол
 - В. системные глюкокортикостероиды, флуконазол
 - Г. системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, итраконазол
 - Д. ингаляционные глюкокортикостероиды, вориконазол
16. Классические диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза:
- А. бронхиальная астма, повышение общего IgE сыворотки
 - Б. повышение IgE, затемнения на рентгенограмме легких
 - В. бронхиальная астма, дистальные бронхоэктазы
 - Г. бронхиальная астма, проксимальные бронхоэктазы
 - Д. бронхиальная астма, эозинофилия периферической крови, повышение общего IgE, бронхоэктазы
17. При лечении эозинофильного бронхита наиболее эффективны
- А. системные глюкокортикостероиды
 - Б. антагонисты лейкотриеновых рецепторов
 - В. ингаляционные глюкокортикостероиды

- Г. метилксантины
- Д. антагонисты рецептора эотаксина

18. Наиболее частая причина лекарственной эозинофилии

- А. амоксициллин
- Б. левофлоксацин
- В. даптомицин
- Г. нитроксалин
- Д. сульфасалазин

19. При компьютерной томографии высокого разрешения периферическая консолидация не характерна для

- А. паразитарных инвазий
- Б. эозинофильного гранулематоза с полиангиитом
- В. простой эозинофильной пневмонии
- Г. лекарственной эозинофилии
- Д. хронической эозинофильной пневмонии

20. Меполизумаб – это

- А. моноклональные антитела против ИЛ-5
- Б. моноклональные антитела против ИЛ-13
- В. моноклональные антитела против ФНО-альфа
- Г. моноклональные антитела против IgE
- Д. моноклональные антитела против CD-20

Заключение

Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина различных эозинофильных заболеваний легких существенно не различаются, что затрудняет понимание природы этих расстройств. Для верификации диагноза необходимо учитывать следующие особенности: наличие бронхиальной астмы, уровень эозинофилии крови и процентное содержание эозинофилов в БАЛ (или бронхиальных смывах), уровень общего IgE, наличие у пациента внелегочных проявлений, данные КТВР органов грудной клетки и гистологического исследования легочной ткани.

Эозинофилия крови выше 1500 клеток/мкл оказывает ощутимую помощь при постановке диагноза. Тем не менее, эозинофилия крови может отсутствовать в ранней

стадии ОЭП и у пациентов, принимающих СГКС. Эозинофилия БАЛ (более 25%) может рассматриваться в качестве главного критерия при диагностике эозинофильной пневмонии. При наличии внелегочных проявлений следует исключать ЭГПА или ИГЭС, а обструктивные нарушения легочной функции могут наблюдаться при гиперэозинофильной бронхиальной астме, АБЛА, ХЭП, ЭГПА и ГОБ.

ГКС остаются краеугольным камнем симптоматического лечения эозинофильных заболеваний легких, как правило, с быстрым ответом, но при снижении дозы или прекращении лечения СГКС возможны рецидивы болезней. Наряду с ГКС, циклофосфамид и другие иммунодепрессанты назначаются пациентам для индукции ремиссии ЭГПА и ГЭС. В последние годы в клиническую практику активно внедряется генно-инженерная биологическая терапия. Моноклональные антитела, прежде всего анти-ИЛ-5-препараты, являются альтернативой традиционной терапии СГКС, используемыми в качестве монотерапии или в сочетании с иммунодепрессантами у пациентов с тяжелой и рефрактерной формой эозинофильного заболевания легких и неблагоприятными прогностическими факторами. Раннее распознавание и своевременное начало лечения существенно улучшают прогноз пациентов.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная:

1. Респираторная медицина: Руководство. В 3-х томах. Под ред. академика РАН А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. ЛитТерра, 2017.
2. Интерстициальные и орфанные заболевания легких. Под ред. проф. М.М. Ильковича. ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Eosinophilic Lung Diseases (ERS Monograph) by Jackson DJ, Wechsler ME, eds. Sheffield, European Respiratory Society, 2022; 257p. <https://doi.org/10.1183/2312508X.10029820>
4. www.ersnet.org
5. www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
6. www.pulmonology.ru
7. www.medscape.com

Дополнительная:

1. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150 (5 Pt 1): 1423-1438. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952571
2. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T. et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. J Allergy Clin Immunol. 2021; 147 (4): 1261-1268.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.029

3. Barry J, Gadre A, Akuthota P. Hypersensitivity pneumonitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis and other eosinophilic lung diseases. *Curr Opin Immunol.* 2020; 66: 129-135. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.005
4. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia: a review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (4): e9688. doi: 10.1097/MD.00000000000009688.
5. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2023; 43 (2): 289-322. doi: 10.1016/j.iac.2023.01.002
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023. Available from: www.ginasthma.org.
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2023 // www.goldcopd.com.
8. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 465-473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
9. Pneumotox On Line. <http://www.pneumotox.com>.
10. Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int.* 2019; 68 (4): 413-419. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.006
11. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017; 376 (20): 1921-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
12. Weissler JC, Adams TN. Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2021; 199: 589-595. doi: 10.1007/s00408-021-00492-0.

Учебное издание

Э.Х. Анаев, А.С. Белевский, Н.П. Княжеская, М.А. Макарова

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Учебное пособие

Под общей редакцией Э.Х. Анаева

Сведения об издательстве

Сведения о типографии, формате и дате издания,
тираже и количестве печатных листов