

## Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

E.Kh.Anaev, A.G.Chuchalin

## Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach

**Key words:** eosinophils, eosinophilia, pulmonary eosinophilic disease, eosinophilic pneumonia, hypereosinophilic syndrome, diagnosis, treatment.  
**Ключевые слова:** эозинофилы, эозинофилии, эозинофильные болезни легких, эозинофильная пневмония, гиперэозинофильный синдром, диагностика, лечение.

Легочные эозинофилии, или эозинофильные болезни легких, включают в себя разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, связанными с эозинофилией ткани легкого и / или периферической крови. Диагноз ставится при наличии одного из следующих 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) [1, 2]. Воспалительный инфильтрат в легких содержит макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения является эозинофилия.

Эозинофилы — это гранулярные лейкоциты, обнаруживаемые в небольших количествах в крови и тканях у здоровых людей. В клинической практике встречаются болезни и состояния, при которых содержание эозинофилов в периферической крови и тканях повышается (эозинофилия). В данной статье представлена современная информация по эозинофилам, эозинофилиям, классификация, клинико-рентгенологическая и гистологическая характеристика различных, преимущественно идиопатических, эозинофильных болезней легких.

Эозинофил впервые был обнаружен *Wharton Jones* в 1846 г., а описан как отдельный клеточный элемент *Paul Ehrlich* в 1879 г. Именно *Ehrlich* применил для гистологической окраски крови и тканей кислый краситель эозин, названный в честь греческой богини утренней зари. Он показал, что эозинофилы составляют от 1 до 3 % лейкоцитов периферической крови у здоровых индивидуумов, и заметил, что содержание этих клеток в различных органах и тканях, включая дыхательные и мочеполовые пути, подслизистый слой желудочно-кишечного тракта, различается [3, 4].

В 1922 г. *A.Ellis* описал связь эозинофилии крови и тканей с бронхиальной астмой (БА). В классической статье по патологии астмы *H.Huber* и *K.Kössler* обратили особое внимание на массивную эозинофилию крови и ткани легких больных, умерших от астматического статуса. Этот феномен произвел на них

такое впечатление, что они писали: "Совпадение эозинофилии мокроты и крови у одного и того же индивидуума, по-видимому, является патогномичным симптомом астматического статуса" и "эта тканевая эозинофилия является феноменом, имеющим далеко идущие последствия, который, если будет понят полностью, бесспорно, намного облегчит выяснение патогенеза астмы". В 30-х гг. XX века *P.Kallos* и *L.Kallos* отметили выраженную бронхиальную эозинофилию, наблюдаемую у умерших от БА людей и у сенсibilизированных морских свинок, которым вводили аэрозоль антигена. В 1975 г. *B.Horn et al.* обнаружили у больных БА обратную корреляционную зависимость между числом эозинофилов в периферической крови и значением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) [5].

В XX в. накопилось много информации об эозинофилах: повышение числа клеток было связано с БА и гельминтной инвазией, также число эозинофилов значительно повышалось в тканях животных после анафилактической реакции. Последнее позволило предположить, что эозинофилы обеспечивают гиперчувствительность при анафилаксии. Эта гипотеза оставалась основным объяснением функции эозинофилов с начала века до 1980-х гг. [6]. В настоящее время известно, что эозинофилы обладают способностью убивать гельминтов, разрушать ткани и вызывать болезни.

### Морфология эозинофилов

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12–17 мкм. Они обычно несколько крупнее, чем нейтрофилы. В отличие от ядер зрелых полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), которые имеют около 4 долек, ядра эозинофилов, как правило, состоят из 2 долек, связанных между собой нитью. Основным своеобразием их цитоплазмы является наличие 2 типов специфических гранул (больших и малых), которые имеют красный или оранжевый цвет [7, 8]. Даже в плохо окрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, т. к. они более многочисленны и значительно крупнее.

Большие гранулы содержат основные протеины, которые являются уникальными для эозинофилов.

К ним относятся следующие: большой основной протеин (БОП), эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза (ЭПО) и эозинофильный нейротоксин (ЭН) [6]. Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу В и кислую фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов [9]. Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко–Лейдена) – фермент мембран эозинофилов – не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности.

### Функции эозинофилов

Функции эозинофилов до конца не известны. Они обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов – ПМЯЛ и моноцитов. Хотя эозинофилы способны к фагоцитозу, они уничтожают находящиеся внутри них бактерии менее эффективно, чем нейтрофилы. Прямых доказательств того, что эозинофилы убивают паразитов *in vivo*, нет, но они токсичны для гельминтов *in vitro*, и гельминтозы часто сопровождаются эозинофилией [6].

Эозинофилы могут модулировать реакции гиперчувствительности немедленного типа, инактивируя медиаторы, высвобождаемые тучными клетками (гистамин, лейкотриены, лизофосфолипиды и гепарин). БОП и ЭКП токсичны для некоторых паразитов и клеток млекопитающих. ЭН способен серьезно повреждать миелиновые нервные волокна. БОП и ЭКП связывают гепарин и нейтрализуют его противосвертывающую активность. ЭПО в присутствии пероксида водорода и галогенов генерирует окислительные радикалы [8].

Длительная эозинофилия иногда приводит к повреждению тканей, механизмы которого пока не ясны. Степень повреждения связана с эозинофильной инфильтрацией тканей, продолжительностью эозинофилии и степенью активации эозинофилов [10]. Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных болезни Леффлера и идиопатическому гиперэозинофильному синдрому [4].

### Кинетика эозинофилов

Эозинофилы – это неделящиеся гранулоциты, которые, как и другие ПМЯЛ, непрерывно образуются в костном мозге из единой стволовой клетки. Эозинофилопоэз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют факторы роста и колониестимулирующие факторы, секретируемые Т-хелперами и клетками соединительной ткани (эндотелиальными клетками и фибробластами). Они включают в себя интерлейкины (IL) 3 и 5 и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и моноцитов (ГМ-КСФ) [11, 12]. Кроме того, IL-5 и ГМ-КСФ активируют эозинофилы, индуцируя их дегрануляцию, вакуолизацию и переход из нормальной плотности в низкую ( $< 1,085$  г / мл) [7, 13].

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10–12 дней. Покинув костный мозг, где они об-

разуются и созревают в течение 3–4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6–12 ч). Затем, подобно нейтрофилам, они покидают кровяное русло и уходят в периваскулярные ткани, главным образом в легкие, желудочно-кишечный тракт и кожу, где остаются в течение 10–14 дней. На каждый эозинофил периферической крови приходится примерно 200–300 эозинофилов в костном мозге и 100–200 в других тканях [5, 14].

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у здоровых людей варьируется. Суточные колебания числа эозинофилов находятся в обратной зависимости от уровня кортизола в плазме, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум – на утренние [15].

Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5 % от числа лейкоцитов. В абсолютных числах за норму принято от 120 до 350 эозинофилов в 1 мкл ( $120–350 \times 10^9 / л$ ) периферической крови. Уровень от 351 до 1 500 эозинофилов / мкл рассматривается как легкая эозинофилия, а  $> 1 500$  клеток / мкл как гиперэозинофилия: умеренная (1 500–5000) и выраженная ( $> 5 000$ ) [4, 11]. В жидкости БАЛ у здоровых людей содержится  $< 1$  % эозинофилов. Эозинофилия от 5 до 25 % рассматривается как умеренная, а  $> 25$  % как выраженная [2].

### Заболевания, сопровождаемые эозинофилией

В настоящее время общепринятой классификации легочных эозинофилий нет. В зависимости от причины возникновения эозинофильные болезни легких подразделяются на 4 группы (по [16] в модификации):

1. Легочные эозинофилии неизвестной природы (идиопатические):
  - простая легочная эозинофилия (ПЛЭ);
  - острая эозинофильная пневмония (ОЭП);
  - хроническая эозинофильная пневмония (ХЭП);
  - идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС).
2. Легочные эозинофилии известной природы (вторичные):
  - аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА);
  - бронхоцентрический гранулематоз (БГ);
  - паразитарные инвазии;
  - лекарственные реакции.
3. Эозинофильные васкулиты:
  - аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чардж–Стросса);
  - узелковый периартериит.
4. Другие:
  - гемобластозы (острый миелолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, эозинофильная лейкемия);
  - токсические реакции (синдром токсического масла, синдром эозинофилии-миалгии);
  - осложнения лучевой терапии.

Пациентам с эозинофилией (легкой, умеренной) и гиперэозинофилией, которые имеют легочные или внелегочные проявления, показано лечение с целью нормализации или уменьшения числа эозинофилов, а также блокирования продукции ими различных медиаторов. Многочисленные препараты из разных групп (ГК, ингибиторы лейкотриенов, фосфодиэстеразы 4-го типа и рецепторов хемокинов, кромолины, антигистаминные, циклоспорины, моноклональные антитела к IL-5 (*mepolizumab*) и IL-13 (*lebrikizumab*), интерферон- $\alpha$ ) способны ингибировать продукцию эозинофилов или неблагоприятное действие их продуктов (рисунок).

Эозинофилия  $> 5\ 000$  клеток / мкл встречается редко. Причин легкой и умеренной эозинофилии известно много (табл. 1). Повышенное количество эозинофилов в периферической крови дерматологи часто обнаруживают у пациентов с кожной сыпью, а пульмонологи – в связи с легочными инфильтратами и аллергическими реакциями. Наиболее частой причиной эозинофилии у детей являются паразитарные инвазии, тогда как у взрослых – реакция на лекарственный препарат [4, 17].

Наиболее частая причина эозинофилии – аллергические заболевания, в первую очередь болезни дыхательных путей и кожи.

### Бронхиальная астма

В основе БА лежит хроническое воспаление слизистой бронхов [6, 18]. Эозинофил является ключевой

клеткой в развитии воспалительного процесса при БА [3, 8]. 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 [6, 9].

Содержание эозинофилов в крови у больных БА варьируется и редко превышает 500–1 000 клеток / мкл. Сравнение различных фенотипов БА показывает, что количество эозинофилов при атопической форме выше, чем при неатопической, и еще выше у больных с аспириновой БА [12, 14]. У пациентов без симптомов, особенно получающих базисную терапию глюкокортикостероидами (ГКС), количество эозинофилов часто нормальное [3]. 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 [19, 20]. Исследования биоптатов, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него, также показали значительную эозинофилию [9, 11].

### Эозинофильные пневмонии

Эозинофильные пневмонии включают в себя несколько патологических состояний разной этиологии, для которых характерны эозинофильная инфильтрация легких и, как правило, эозинофилия периферической крови.

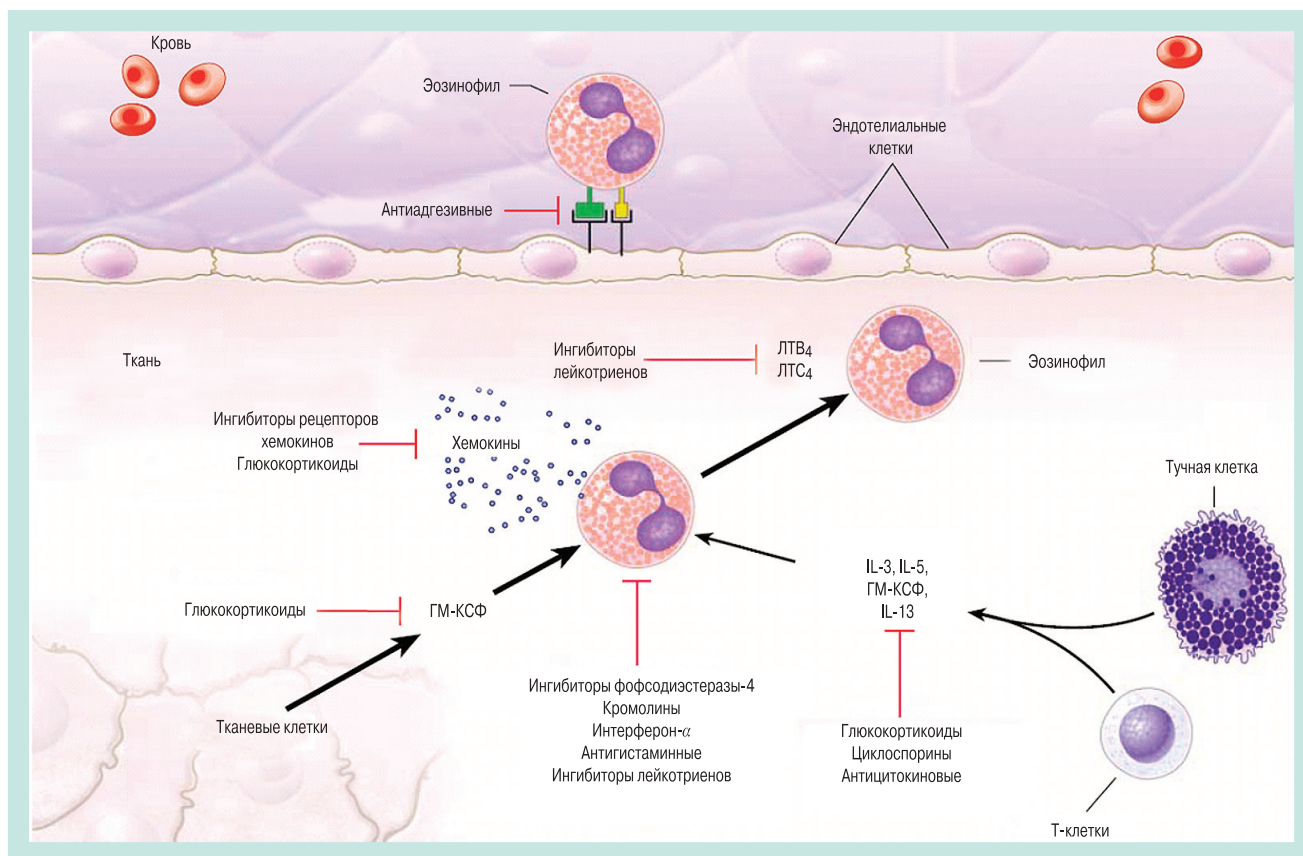


Рисунок. Подходы к лекарственной терапии эозинофилии



Состояния и болезни, связанные с легкой и умеренной эозинофилией, и их основные причины

| Причины                    | Заболевания и состояния  |
|----------------------------|--|
| Легочные                   | Аллергические (ринит, БА), ПЛЭ, ХЭП, ОЭП, тропическая легочная эозинофилия, АБЛА, синдром Чардж–Стросса  |
| Кожные                     | Экзема, герпетиформный дерматит, пузырчатка, псориаз, эксфолиативный дерматит, отек Квинке, крапивница, синдром <i>Gleich</i> , эозинофильный фасциит (синдром <i>Shulman</i> ), эозинофильный целлюлит (синдром <i>Well's</i> ) |
| Инфекционные               | <i>Паразитарные</i> : трихинеллез, миграция личинок нематод, стронгилоидоз, анкилостомоз, аскаридоз, трихоцефалез, пневмоцистоз, филяриатоз, цистицеркоз, эхинококкоз  |
|                            | <i>Бактериальные</i> : бруцеллез, туляремия, "болезнь кошачьих царапин", хламидийная пневмония, скарлатина   |
|                            | <i>Грибковые</i> : гистоплазмоз, бластомикоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез  |
|                            | <i>Микобактериальные</i> : туберкулез, лепра   |
|                            | <i>Вирусные</i> : гепатиты А, В и С; инфекционный мононуклеоз  |
| Онкологические             | Рак или саркома (легких, поджелудочной железы, толстого кишечника, шейки матки, яичников), лимфогранулематоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический миелобластоз, неходжкинские лимфомы                                       |
| Иммунологические           | Врожденный дефицит иммуноглобулина А, синдром Уискотта–Олдрича, гипериммуноглобулинемия Е, реакция "трансплантат против хозяина", лекарственная непереносимость, осложнения лучевой терапии, состояние после спленэктомии        |
| Эндокринные                | Аддисонова болезнь, адrenaлэктомия, пангипопитуитаризм   |
| Сердечно-сосудистые        | Болезнь Леффлера, врожденные пороки сердца, синдром Дресслера  |
| Желудочно-кишечные         | Аллергия к белкам коровьего молока, воспалительные заболевания толстого кишечника, эозинофильный гастроэнтерит, цирроз печени  |
| Коллагенозы, гранулематозы | Узелковый периартериит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, саркоидоз   |
| Прочие                     | ИГЭС, семейная эозинофилия, перитонеальный диализ  |

### Простая легочная эозинофилия

ПЛЭ (синдром Леффлера, простая легочная пневмония) впервые описана *W. Löffler* в 1932 г. Характерны летучие легочные инфильтраты, сопровождаемые небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями, умеренной эозинофилией периферической крови и быстрое спонтанное разрешение [1, 21]. Основная причина ПЛЭ – лекарственные препараты и аскаридоз. В 1/3 случаев выявить причину не удается.

В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции [1]. Рентгенологические проявления ПЛЭ включают в себя мигрирующие (летучие) легочные инфильтраты, которые могут быть несегментарные, одиночные или множественные, обычно без четких границ, преимущественно в периферических отделах [21].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков "матового стекла", преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом "венца") [22].

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает в себя легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный аспергиллез, микоз, кандидиаз), гранулематоз Вегенера, новообразования [16]. Прогноз благоприятен; как правило, не требуется назначения ГКС, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов в течение месяца [23].

Преходящие легочные инфильтраты могут быть и при других формах легочной эозинофилии, включая АБЛА, синдром Чардж–Стросса и ИГЭС.

### Острая эозинофильная пневмония

Идиопатическая ОЭП впервые описана *J.N. Allen et al.* в 1989 г. Характерны следующие диагностические критерии: фебрильная лихорадка (< 5 дней), гипоксемическая дыхательная недостаточность (PO<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст.), диффузные альвеолярные или альвеолярно-интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме легких, эозинофилия БАЛ (> 25 %), отсутствие паразитарной, грибковой и другой инфекции, хороший ответ на лечение ГКС и отсутствие рецидива спустя 3 мес. после их отмены [24, 25].

В большинстве случаев причина остается неизвестной, не связана с БА [23]. Известные причины включают в себя лекарственные аллергические реакции (на сертралин, БЦЖ-вакцину, миноциклин, йодконтрастные вещества, инъекцию прогестерона и ингаляцию кокаина), гемотрансфузии, инвазию паразитов в легкие, а также массивную ингаляцию заплесневелого сена. ОЭП часто заболевают курящие пациенты, особенно с небольшим стажем курения [2, 26].

Напротив, при высоком содержании эозинофилов в БАЛ количество эозинофилов в периферической крови нормальное или умеренно повышается в ответ на лечение, что затрудняет постановку диагноза. Основная гистологическая находка – диффузное альвеолярное повреждение, связанное с эозинофилией интерстиция и альвеол. В острой фазе заболевания выявляют нарушения легочной функции по рестриктивному типу. На рентгенограмме легких доминируют 2-сторонние ретикулярные изменения и плевральный выпот. При МСКТ выявляются 2-сторонние участки "матового стекла", углощение междольковых перегородок [24, 27].

Дифференциальный диагноз следует проводить с отеком легких, респираторным дистресс-синдромом

взрослых (РДСВ), острой интерстициальной пневмонией, атипичной бактериальной и вирусной пневмонией [16, 28]. Диагноз основан на анализе БАЛ. В отличие от ХЭП, при которой содержание лимфоцитов и нейтрофилов нормальное, выраженная эозинофилия (> 25 %) при ОЭП сопровождается повышением числа лимфоцитов (около 20 %) и нейтрофилов (около 15 %). При РДСВ в БАЛ доминируют нейтрофилы. В отличие от РДСВ, ОЭП не сопровождается мультиорганной недостаточностью и имеет более благоприятный прогноз [2].

Лечение проводят метилпреднизолоном (60–125 мг) каждые 6 ч. Пациенты быстро (в течение 1–3 дней) отвечают на лечение. В отличие от ХЭП, после отмены ГКС рецидивов не бывает [25].

### Хроническая эозинофильная пневмония

ХЭП имеет черты системного заболевания с сухим кашлем, одышкой, лихорадкой, потерей веса, анемией, гепатомегалией и диффузным увеличением лимфатических узлов. Преимущественно болеют женщины среднего возраста. У детей встречается крайне редко. Около 50–60 % больных страдают БА и аллергическим ринитом [16].

Характерны эозинофилия периферической крови (> 1 000 клеток / мкл) и жидкости БАЛ (> 25 %), увеличение количества ПМЯЛ и тромбоцитов крови, у 2/3 больных – подъем уровня общего IgE. При биопсии легких – скопления эозинофилов и лимфоцитов в альвеолах и интерстиции, интерстициальный фиброз без сопутствующего артериита. Функция легких не нарушена или выявляет рестриктивные и обструктивные нарушения легкой степени. На рентгенограммах видны 1-, 2-сторонние инфильтраты, располагающиеся в верхушках легких и по периферии, редко – плевральный выпот. МСКТ грудной клетки демонстрирует гомогенные периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани [16, 28].

Дифференциальный диагноз проводят с криптогенной организуемой пневмонией, синдромами Леффлера и Чардж–Стросса, лекарственно-индуцированной пневмопатией. В БАЛ при ХЭП повышено содержание эозинофилов, а при криптогенной пневмонии – лимфоцитов. При ХЭП отсутствуют типичные для синдрома Чардж–Стросса и ИГЭС внелегочные проявления (артралгии, перикардит, пурпура, повышение активности печеночных ферментов) [27, 29].

Лечение ГКС приводит к быстрому улучшению в течение 24–48 ч, хотя после их отмены инфильтраты могут рецидивировать. Поэтому рекомендуется лечение преднизолоном (0,5 мг / кг / день или 30–40 мг / день) не менее 6 мес. [2, 28]. Ингаляционные ГКС назначают при сопутствующей БА [4].

### Идиопатический гиперэозинофильный синдром

ИГЭС – редкое состояние неизвестной этиологии, впервые описанное *W.Hardy* и *R.Anderson* в 1968 г.

Для этого синдрома характерны следующие 3 особенности: сохраняющаяся не менее 6 мес. гиперэозинофилия периферической крови (> 1 500 клеток / мкл), отсутствие аллергических, паразитарных и других известных причин эозинофилии, изменения органов или их функций, которые прямо связаны с эозинофилией или не находят другого объяснения [4, 30, 31].

Преимущественно болеют мужчины 30–40 лет. Эозинофилия в редких случаях может достигать 50 000 клеток / мкл и 70 % лейкоцитов крови [16]. Чаще всего характерны поражение кожи (сыпь), сердца (эндокардитический фиброэластоз, рестриктивная кардиомиопатия), головного мозга (судороги) и печени (гепатит). Поражение легких встречается у 40 % больных ИГЭС и связано с сердечной недостаточностью, приводящей к отеку легких. Также были описаны тромбоэмболическая болезнь, полинейропатия, патология желудочно-кишечного тракта, почек и суставов [30].

Эозинофилия БАЛ может превышать 70 % [32]. Гистологическое исследование демонстрирует выраженную эозинофильную инфильтрацию органов, в т. ч. легких, с деструкцией архитектоники и участками некрозов [16]. Рентгенологические изменения при ИГЭС часто неспецифические, включают в себя локальные или диффузные, интерстициальные или альвеолярные не долевые затемнения, более выраженные при тяжелой сердечной недостаточности. Плевральный выпот встречается в 50 % случаев [30]. МСКТ демонстрирует узелки с венчиком вокруг локальных или диффузных участков "матового стекла" [16].

При отсутствии лечения быстро развивается рестриктивная сердечная недостаточность. ГКС назначают только на этапе мультиорганного поражения. При низкой эффективности ГКС к лечению добавляют циклоспорин, интерферон- $\alpha$  [23, 33].

### Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА является одной из частых причин эозинофильной пневмонии у больных БА. АБЛА чаще заболевают больные атопической БА в возрасте 20–30 лет. Обострения БА наступают в осенне-зимний период и сопровождаются кашлем с продукцией бесцветной мокроты, иногда с твердыми желтовато-коричневыми сгустками [34].

Для уточнения диагноза используется кожный *prick*-тест с *Aspergillus fumigatus*. Однако около 25 % пациентов с БА имеют положительный кожный тест к *Aspergillus spp.*, из которых 5 % отвечают критериям АБЛА, а страдают этим заболеванием < 2 % из общего числа больных БА [35].

Количество эозинофилов в крови обычно > 1 000 клеток / мкл; одновременно с появлением переходящих инфильтратов, выявляемых при рентгенографии легких, эозинофилия становится > 2 000 клеток / мкл. Уровень общего IgE и специфических IgE-антител к *Aspergillus fumigatus* бывает очень высоким. Также для АБЛА характерны рестриктивные и

обструктивные нарушения легочной вентиляции. МСКТ выявляет бронхоэктазы с наличием или без скопления секрета в расширенных бронхах, расположенные преимущественно в центральных и верхних отделах легких [36].

Лечение проводят преднизолоном (30–45 мг / сутки), итроканозолом, другими противоастматическими препаратами. Успех лечения и благоприятный прогноз оцениваются по непрерывному падению уровня общего IgE сыворотки [1, 2].

Поражения легких другими грибами (*Candida albicans*, *Curvularia lunata*, *Dreschlera hawaiiensis*, *Helminosporium spp.*, *Stemphyllium lanuginosum*) редко сочетаются с эозинофильными легочными инфильтратами [37].

### Бронхоцентрический гранулематоз

БГ впервые описан *A.Liebow* в 1973 г. Это редкое заболевание, характеризующееся некротизирующим гранулематозным воспалением эпителия бронхов и бронхиол с хроническими воспалительными изменениями в паренхиме прилежащего легкого [1]. Приблизительно у  $1/3$  пациентов имеется БА, эозинофилия периферической крови и легочной ткани, мицелии грибов в биоптатах легкого и положительные культуры *Aspergillus* в мокроте. У этих больных может иметь место гистологический компонент АБЛА. У остальных  $2/3$  пациентов в очагах повреждения легкого обнаруживают нейтрофилы, но не эозинофилы, они не страдают БА, и причина БГ не известна [16].

Рентгенологические манифестации БГ также неоднородны. Имеются 2 доминирующих паттерна: узловые или опухолеподобные изменения и локальные участки уплотнения легочной ткани. Изменения обычно 1-сторонние и располагаются в верхних отделах легких. МСКТ легких выявляет неспецифические признаки: объемное образование или консолидация, затрагивающая вторичную легочную дольку с ателектазом. Поэтому необходима гистологическая верификация диагноза [38].

Терапия ГК эффективна у большинства пациентов с БГ, однако до назначения лечения необходимо исключить инвазивные формы микобактериальной и грибковой инфекций [1].

### Паразитарные инвазии

Эозинофилию способна вызвать почти любая паразитарная инвазия тканей, исключение составляют протозойные и неинвазивные метазойные возбудители [4, 39]. Наиболее частая причина гиперэозинофилии — токсокароз, вызываемый инвазией личинок нематод *Toxocara canis* и *Toxocara cati*, являющихся обычными кишечными паразитами собак и кошек, во внутренние органы человека с последующей длительной их миграцией по организму [40]. Типичными клиническими признаками являются лихорадка, кашель, хрипы в легких (пневмонит), гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, кожная сыпь и (редко) псевдоопухоль глаза.

Лабораторные признаки болезни: анемия, лейкоцитоз  $> 100\ 000$  клеток / мкл, 80–90 % из которых составляют эозинофилы, гипер- $\gamma$ -глобулинемия и гипоальбуминемия. Рентгенологические изменения вариabельны, зависят от типа паразитарной инвазии [16, 41]. Прогноз благоприятный, выздоровление происходит самопроизвольно через 6–18 мес. Лечение проводится тиабендазолом и диэтилкарбамазином при наличии миокардита.

Высокую эозинофилию периферической крови, часто с легочными инфильтратами, также вызывают следующие паразиты: *Ancylostoma duodenalis*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Cysticercus cellulosae*, *Dirofilaria immitis*, *Echinococcus spp.*, *Opisthorchiasis spp.*, *Paragonimus westermani*, *Schistosoma spp.*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii* и *Trichinella spiralis* [37, 39].

Тропическая легочная эозинофилия вызывается филяриями (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*) и микрофиляриями, которых обычно в крови не находят. Наблюдается персистирующая гиперэозинофилия крови ( $> 30\ 000$  клеток / мкл) и БАЛ (в среднем 50 %) с одновременным подъемом уровня общего IgE сыворотки, высоким титром антифиляриных IgE- и IgG-антител, которые коррелируют с активностью заболевания [42]. Рентгенография легких выявляет мелкие диффузные сетчато-узловатые затемнения в нижних отделах легких [43].

### Лекарственная эозинофилия

Прием большого количества препаратов может привести к развитию умеренной эозинофилии. Основные группы лекарственных средств, прием которых может вызывать легочные инфильтраты (лекарственно-индуцированные пневмонии) с эозинофилией крови и / или альвеол, приведены в табл. 2. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и психотропные средства [1, 44, 45].

Эозинофильная лекарственная реакция может протекать бессимптомно и быть единственным проявлением гиперчувствительности к препарату или сочетаться с разнообразными синдромами: пневмонитом, обструктивным бронхиолитом, легочным фиброзом, интерстициальным нефритом, артритом, лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, кожной сыпью, синдромом Стивенса–Джонсона [46, 47].

Диагноз основывается на клинико-anamnestических данных, эозинофилии крови и рентгенологических признаках. МСКТ легких выявляет неспецифические признаки: периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, симптом "матового стекла" [48]. Гистологически лекарственно-индуцированная пневмония проявляется скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, а в редких случаях — лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилежащем интерстиции [16, 46].

У большинства больных через 7–10 дней после прекращения приема препарата число эозинофилов нормализуется. При тяжелой или рецидивирующей реакции назначаются ГКС коротким курсом [4, 16, 47].

## Синдром Чардж–Стросса

Аллергический гранулематоз (синдром Чардж–Стросса) описан в 1951 г. J. Churg и L. Strauss на основании 3 патоморфологических критериев – эозинофильной тканевой инфильтрации, некротизирующего васкулита и внесосудистых гранулем в различных органах (наиболее часто в легких, коже, желудочно-кишечном тракте, сердце и периферической нервной системе) [10, 49]. Диагноз ставится при наличии  $\geq 4$  из следующих критериев: тяжелая БА, эозинофилия крови  $> 10\%$ , нейропатия, мигрирующие или летучие инфильтраты в легких, патология околоносовых пазух и внесосудистые эозинофильные гранулемы [16].

Этиология синдрома Чардж–Стросса до сих пор не ясна, однако наличие БА, эозинофилии и повышение уровня общего IgE сыворотки (в некоторых случаях) указывают на аллергическую и иммунную природу заболевания [50]. Имеются публикации, указывающие на связь между синдромом Чардж–Стросса и приемом антагонистов рецепторов лейкотриенов при лечении БА [51, 52]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. БА часто предшествует васкулиту.

Число эозинофилов в периферической крови увеличено от 1 500 до 30 000 клеток / мкл ( $> 10\%$ ), часто повышен уровень IgE сыворотки. Уровень эозинофилии крови и концентрации лейкотриена E4 в моче – чувствительные биомаркеры активности болезни. Нарушения легочной функции носят обструктивный характер [16]. На рентгенограмме легких обычно появляются 2-сторонние участки уплотнения легочной ткани. МСКТ выявляет субплевральную консолидацию, имеющую лобулярное распространение, центрилобулярные узелки, уплотнение стенок бронхов и междольковых перегородок.

Также могут быть указания на гиперинфляцию, медиастинальную или внутригрудную лимфаденопатию, наличие выпота в плевральных полостях или перикарде. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХЭП, другими формами легочных ангиитов и гранулематозов [29, 30, 53].

Лечение проводят высокими дозами ГКС (30–80 мг преднизолона в сутки), при резистентности к которым показано назначение азатиоприна, циклофосфамида [29, 54]. Имеются публикации об эффективности терапии иммуноглобулином человека, моноклональными антителами к фактору некроза опухолей- $\alpha$  (*infliximab*), анти CD-20 (*rituximab*). Однако лечение сопряжено с тяжелыми побочными эффектами [49, 55].

## Узелковый периартериит

Это заболевание характеризуется сегментарным воспалением и некрозом средних артерий мышечного типа. Чаще заболевают мужчины среднего возраста. В начале заболевания наиболее обычны лихорадка, боль в животе, симптомы множественного мононеврита, кожная сыпь, слабость, похудание, артралгии и почечная недостаточность.

В анализе крови – лейкоцитоз до 20 000–40 000 клеток / мкл, повышение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке, часто протеинурия и гематурия. Хотя лейкоцитоз обычно бывает нейтрофильным, у части больных  $> 50\%$  лейкоцитов составляют зрелые эозинофилы. Диагноз ставится только при выявлении признаков некротизирующего васкулита в биоптате тканей из типичных зон повреждения в период острого воспаления. Лечение ГКС и иммунодепрессантами предотвращает прогрессирование болезни и помогает достичь ремиссии [4].

## Новообразования

Редкой причиной гиперэозинофилии (чаще у детей) может быть эозинофильная лейкемия. Она проявля-

Таблица 2

Лекарственные средства, которые могут вызывать легочную эозинофилию

| Группа                 | Препараты  |
|------------------------|--|
| Антибиотики            | Пенициллины, тетрациклины, цефалоспорины, эритромицин, ванкомицин, миноциклин, даптомицин  |
| Антимикробные          | Нитрофурантоин, фуразолидон, сульфадиметоксин, сульфадоксин, сульфасалазин, ко-тримоксазол   |
| Противогрибковые       | Амфотерицин В, флуцитозин  |
| Противовирусные        | Ацикловир, интерферон альфа, абакавир, эфавиренз, невирапин  |
| Противотуберкулезные   | Пара-аминосалициловая кислота, рифампицин, изониазид, стрептомицин, капреомицин, этамбутол   |
| НПВП                   | Ацетилсалициловая кислота, диклофенак, ибупрофен, напроксен, нимесулид, индометацин, фенилбутазон, ацетаминофен  |
| Антипротозойные        | Пентамидин, пириметамин, хлорохин  |
| Противосудорожные      | Барбитураты, карбамазепин, фенитоин  |
| Антидепрессанты        | Имипрамин, сертралин, амитриптилин, дезипрамин, метилфенидат, тримипрамин, бупропион   |
| Нейролептики           | Хлорпромазин   |
| Противоопухолевые      | Метотрексат, азатиоприн, прокарбазин, тамоксифен, нилутамид, бусульфан, блеомицин, хлорамбуцил, камптотecin, иматиниб, бикалутамид, паклитаксел  |
| Сахароснижающие        | Хлорпропамид, толазамид, глибенкламид  |
| Препараты других групп | Амиодарон, мексилетин, пропранолол, симвастатин, ингибиторы АПФ (каптоприл, фозиноприл), тиазиды, калия йодид, клофибрат, дапсон, пеницилламин, буцилламин, пропилтиоурацил, морфин, кодеин, аллопуринол, мезаламин, колхицин, фенолфталеин, бензбромарон, ифенпродил, фенфлурамин, изотретиноин, кокаин, беклометазона дипропионат, кромолин натрия |



ется симптомами острого миелолейкоза; характерная особенность — быстрое развитие сердечной недостаточности вследствие поражения эндокарда и клапанов сердца. Лечение включает в себя гидроксимочевину и винкристин. При поражении клапанов сердца показано хирургическое лечение [4].

У четверти больных с лимфогранулематозом обнаруживается гиперэозинофилия, которая, возможно, связана с увеличением уровня IL-5. У большинства больных также повышен уровень IgE [56]. Выраженной эозинофилией могут сопровождаться некоторые аденокарциномы мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта и легких. Вероятнее всего, механизм возникновения эозинофилии связан с секрецией злокачественными клетками патологических эозинофильных хемотаксических факторов [4].

### Токсические реакции

В течение последних 30 лет произошли 2 большие эпидемии. В 1981 г. в Испании была зарегистрирована вспышка т. н. "синдрома токсического масла". Источником эпидемии явилось употребление в пищу предназначенного для промышленных целей рапсового масла, которое было маркировано как оливковое [57]. Заболело около 20 тыс. человек, смертность составила > 1,5 %. На ранней стадии заболевания проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20 000 клеток / мкл; на более поздней стадии — отеками конечностей, склеродермоподобными изменениями

кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами [58].

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 и эозинофилией > 1 000 клеток / мкл у больных отмечалось поражение легких, проявляющееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании обнаруживались 2-сторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение ГКС приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации числа эозинофилов [59].

### Заключение

Эозинофилы обладают разнообразными биологическими функциями. Они участвуют в защите организма от паразитов, могут усиливать или ингибировать реакции гиперчувствительности немедленного типа. Предполагается, что реакции гиперчувствительности играют важную роль в их развитии. БА, паразитарные инвазии, АБЛА, лекарственные и токсические реакции, ХЭП, ИГЭС и синдром Чардж-Стросса демонстрируют эозинофильную инфильтрацию ткани легкого и / или эозинофилию крови.

Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина различных легочных эозинофилий существенно не различаются, что затрудняет понимание природы этих расстройств. Для верификации

Таблица 3

#### Клинико-лабораторные, патологические и рентгенологические признаки легочных эозинофилий

| Нозологическая форма  | БА              | Начальная эозинофилия периферической крови | Эозинофилия БАЛ   | Повышение уровня IgE | Внелёгочные проявления | Патологические изменения  | МСКТ-данные  |
|-----------------------|-----------------|--|-------------------|----------------------|------------------------|---|--|
| ПЛЭ                   | Нет             | Да   | > 20 %            | Да                   | Нет                    | Инфильтрация альвеолярных перегородок и интерстиция эозинофилами                    | Узелки с венчиком "матового стекла" вокруг, мигрирующие и транзитные                                   |
| ОЭП                   | Нет             | Нет  | > 25 %            | Редко                | Нет                    | Диффузное альвеолярное повреждение с наличием эозинофилов в альвеолах и интерстиции | 2-сторонние участки "матового стекла", утолщение междольковых перегородок                              |
| ХЭП                   | Да (50 %)       | Да   | > 25 %            | Да (около 67 %)      | Нет                    | Инфильтрация альвеол и интерстиция эозинофилами, интерстициальный фиброз            | Гомогенная периферическая консолидация (без участков "матового стекла")                                |
| ИГЭС                  | Нет             | Да   | Высокая (до 73 %) | Да (50 %)            | Да                     | Эозинофильная инфильтрация с деструкцией  | Узелки с венчиком "матового стекла" вокруг   |
| АБЛА                  | Да (100 %)      | Да   | < 20 %            | Да                   | Нет                    | Бронхоцентрическая гранулема с эозинофилами, мицелиями грибов                       | Бронхоэктазы с наличием или без бронхиального секрета, преимущественно в центральных и верхних отделах |
| БГ                    | Да (около 33 %) | Да   | < 20 %            | Редко                | Нет                    | Гранулематозное воспаление эпителия бронхов и бронхиол                              | Неспецифические признаки: консолидация, затрагивающая вторичную легочную дольку с ателектазом          |
| Паразитарные инвазии  | Нет             | Да   | < 20 %            | Да                   | Нет                    | Вариабельно в зависимости от типа паразитарной инвазии                              | Вариабельно в зависимости от типа паразитарной инвазии   |
| Лекарственные реакции | Нет             | Да   | < 20 %            | Да                   | Нет                    | Инфильтрация альвеол эозинофилами и макрофагами                                     | Неспецифические признаки: периферическая консолидация с венчиком "матового стекла" вокруг              |
| Синдром Чардж-Стросса | Да (100 %)      | Да   | > 30 %            | Да                   | Да                     | Некротический васкулит, внесосудистые гранулемы, эозинофильная пневмония            | Субплевральная консолидация с лобулярным распространением, центрилобулярные узелки                     |



диагноза необходимо учитывать следующие особенности: наличие БА, уровень эозинофилии крови и БАЛ, уровень общего IgE, внелегочные проявления, а также данные МСКТ грудной клетки и гистологического исследования легочной ткани (табл. 3).

## Литература

- Allen J.N., Davis W.B. Eosinophilic lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 150: 1423–1438.
- Campos L.E.M., Pereira L.F.F. Pulmonary eosinophilia. *J. Bras. Pneumol.* 2009; 35 (6): 561–573.
- Kroegel C. The role of eosinophils in asthma. *Lung* 1990; 168 (Suppl.): 5–17.
- Chusid M.J. Eosinophilia in childhood. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 1999; 19 (2): 327–346.
- Wardlaw A.J., Moqbel R., Kay A.D. Eosinophils: biology and role in disease. *Adv. Immunol.* 1995; 60: 151–266.
- Gleich G.J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105(4): 651–663.
- Weller P.F. The immunobiology of eosinophils. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324 (16): 1110–1118.
- Holgate S.T., Roche W.R., Church M.K. The role of the eosinophil in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143 (3, Pt 2): S66–S70.
- Gorski P., Palczynski C. Eosinophils in bronchial asthma. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 1989; 17 (2): 113–116.
- Weller P.F., Plaut M., Taggart V., Trontell A. The relationship of asthma therapy and Churg-Strauss syndrome: NIH workshop summary report. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108 (2): 175–183.
- Rothenberg M.E. Eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (22): 1592–1600.
- Woolley K.L., Adelroth E., Woolley M.J. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, eosinophils and eosinophil cationic protein in subjects with and without mild, stable, atopic asthma. *Eur. Respir. J.* 1994; 7 (9): 1576–1584.
- Bochner B.S. Systemic activation of basophils and eosinophils: Markers and consequences. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106 (5): S292–S302.
- Griffin E., Hakansson L., Formgren H. et al. Blood eosinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and with eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 548–557.
- Fujitaka M., Nomura S., Sakura N. et al. Morning and afternoon serum levels of cortisone and cortisol in asthmatic patients. *Clin. Chim. Acta* 2000; 299 (1–2): 101–108.
- Jeong Y.J., Kim K.I., Seo I.J. et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007; 27 (3): 617–637.
- Abramson N., Melton B. Leukocytosis: basics of clinical assessment. *Am. Fam. Physician* 2000; 62 (9): 2053–2060.
- Bateman E.D., Hurd S.S., Barnes P.J. et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 143–178.
- Wever A.M., Wever-Hess J., Hensgens H.E., Hermans J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in chronic asthma. Relationship to spirometry, flow-volume curves, PC20, and exacerbations. *Respir. Med.* 1994; 88: 613–621.
- Imai C., Yamazaki H., Tanaka Y. et al. Ratio of eosinophil cationic protein / eosinophil count as a new marker in children with acute asthma. *Pediatr. Int.* 1999; 41 (2): 142–146.
- Bain G.A., Flower C.D. Pulmonary eosinophilia. *Eur. J. Radiol.* 1996; 23: 3–8.
- Johkoh T., Muller N.L., Akira M. et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology* 2000; 216: 773–780.
- Fernandez Perez E.R., Olson A.L., Frankel S.K. Eosinophilic lung diseases. *Med. Clin. N. Am.* 2011; 95 (6): 1163–1187.
- Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (2): 142–147.
- Philit F., Etienne-Mastroianni B., Parrot A. et al. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (9): 1235–1239.
- Uchiyama H., Suda T., Nakamura Y. et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest* 2008; 133 (5): 1174–1180.
- Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2007; 27: 477–492.
- Mochimaru H., Kawamoto M., Fukuda Y., Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology* 2005; 10: 76–85.
- Choi Y.H., Im J.G., Han B.K. et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest* 2000; 117: 117–124.
- Bochner B.S., Gleich G.J. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (1): 16–25.
- Roufosse F., Weller P.F. Practical approach to the patient with hypereosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126 (1): 39–44.
- Winn R.E., Kollef M.H., Meyer J.I. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 1994; 105: 656–660.
- Roufosse F.E., Goldman M., Cogan E. Hypereosinophilic syndromes. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 37–48.
- Patterson K., Streck M.E. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2010; 7 (3): 237–244.
- Gibson P.G. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (2): 185–191.
- Franquet T., Muller N.L., Gimenez A. et al. S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics* 2001; 21: 825–837.
- Taylor A.J.N. Pulmonary eosinophilia. *Medicine* 1995; 23 (8): 356–360.
- Ward S., Heyneman L.E., Flint J.D. et al. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin. Radiol.* 2000; 55: 296–300.
- Kuzucu A. Parasitic diseases of the respiratory tract. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006; 12 (3): 212–221.
- Chitkara R.K., Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (2): 171–184.
- Feldman G.J., Parker H.W. Visceral larva migrans associated with the hypereosinophilic syndrome and the onset of severe asthma. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (10): 838–840.
- Savani D.M., Sharma O.P. Eosinophilic lung disease in the tropics. *Clin. Chest Med.* 2002; 23 (2): 377–396.
- Ong R.K., Doyle R.L. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest* 1998; 113(6): 1673–1679.
- Pneumotox on line. <http://www.pneumotox.com>
- Cacoub P., Musette P., Descamps V. et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am. J. Med.* 2011; 124 (7): 588–597.
- Criado P.R., Criado R.F., Avancini Jde M., Santi C.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An. Bras. Dermatol.* 2012; 87 (3): 435–449.
- Schreiber J. Medikamentos induzierte Lungenerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 2011; 136 (13): 631–634.

48. Souza C.A., Muller N.L., Johkoh T., Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186 (2): 368–373.
49. Taniguchi M., Tsurikisawa N., Higashi N. et al. Treatment for Churg-Strauss syndrome: induction of remission and efficacy of intravenous immunoglobulin therapy. *Allergol. Int.* 2007; 56 (2): 97–103.
50. Lanham J.G., Elkon K.B., Pusey C.D., Hughes G.R. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1984; 63 (2): 65–81.
51. Shimbo J., Onodera O., Tanaka K., Tsuji S. Churg-Strauss syndrome and the leukotriene receptor antagonist pranlukast. *Clin. Rheumatol.* 2005; 24: 661–662.
52. Wechsler M.E., Garpestad E., Flier S.R. et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455–457.
53. Brown K.K. Pulmonary vasculitis. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (1): 48–57.
54. Eustace J.A., Nadasdy T., Choi M. The Churg Strauss syndrome. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (9): 2048–2055.
55. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol. Int.* 2007; 56: 87–96.
56. Di Biagio E., Sanchez-Borges M., Desenne J.J. et al. Eosinophilia in Hodgkin's disease: a role for interleukin 5. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996; 110 (3): 244–251.
57. Alonso-Ruiz A., Zea-Mendoza A.C., Salazar-Vallinas J.M. et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin. Arthr. Rheum.* 1986; 15 (3): 200–212.
58. Solomon J., Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27 (2): 192–197.
59. Allen J.A., Peterson A., Sufit R. et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthr. and Rheum.* 2011; 63 (11): 3633–3639.

#### Информация об авторах

Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el\_anaev@hotmail.com  
 Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., акад. РАМН, проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

Поступила 12.09.2011  
 © Анаев Э.Х., Чучалин А.Г., 2012  
**УДК 616.24-008.833.5**