

Министерство здравоохранения и социального развития  
Российской Федерации

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**УТВЕРЖДЕНО**

Решением Ученого Совета

**ГБОУ ДПО РМАПО**

Минздравсоцразвития России

**«20» сентября 2011 г.**

**Л.А. Горячкина, Е.П. Терехова**

**ЛЕГОЧНЫЕ ЭОЗИНОФИЛИИ**

Учебное пособие для врачей

**Москва 2012**

ББК 52      УДК 616.24-002

Организация - разработчик – ГБОУ ДПО РМАПО Минздравсоцразвития России

(ректор – академик РАМН, профессор Л.К.Мошетова)

Авторский коллектив:

**Л.А. Горячкина** – к.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической аллергологии

**Е.П. Терехова** – к.м.н., ассистент кафедры клинической аллергологии

Легочные эозинофилии: Учебное пособие для врачей. – М.: РМАПО. – 2012. 64 с.

### Аннотация

Учебное пособие посвящено актуальной проблеме клинической аллергологии – диагностике и лечению легочных эозинофилий. В пособии освещаются вопросы распространенности легочных эозинофилий, дается определение, обсуждаются проблемы классификации заболевания. Представлены группы заболеваний с легочной эозинофилией в зависимости от причин их возникновения и клинических проявлений. Подробно обсуждаются современные методы диагностики и дифференциальной диагностики легочных эозинофилий и методы их терапии.

Учебное пособие предназначено для врачей аллергологов-иммунологов, пульмонологов, терапевтов и может быть использовано в аллергологических, пульмонологических, терапевтических отделениях больниц и поликлиник.

Библиограф.: 31 назв.

ББК 52      УДК 616.24-002

Рецензенты: доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой  
гастроэнтерологии ГБОУ ДПО РМАПО  
Минздравсоцразвития России

**И.Д. Лоранская**

доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии  
Российского государственного медицинского  
университета имени Н.И. Пирогова

**Е.А. Колганова**

Главный аллерголог-иммунолог  
Департамента здравоохранения г. Москвы,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры  
клинической иммунологии и аллергологии ФППО  
Московского государственного медицинского  
университета имени И.М. Сеченова  
Минздравсоцразвития России

**И.В. Сидоренко**

Авторские права сохраняются за разработчиком, в связи с этим перепечатка и тиражирование учебного пособия могут быть осуществлены только при соответствующем согласовании.

ISBN 978-5-7249-1595-3

© Российская медицинская академия  
последипломного образования, 2012

## Введение

**Легочные эозинофилии** (синоним: PIE-синдром – pulmonary infiltration with eosinophilia) включают различные инфильтративные легочные заболевания, характеризующиеся преходящими легочными инфильтратами и эозинофилией крови, превышающей  $1,0 \times 10^9/\text{л}$ , в сочетании с повышенным содержанием эозинофилов в мокроте.

В ряде случаев легочные эозинофилии (ЛЭ) могут протекать бессимптомно и спонтанно подвергаться полному обратному развитию, но некоторые формы легочных эозинофилий представляют серьезную угрозу здоровью и жизни больных и требуют неотложного лечения.

Швейцарский клиницист Леффлер впервые в 1932 г. опубликовал работу, посвященную дифференциальной диагностике легочных инфильтратов. Он описал четырех пациентов, у которых клиническая картина характеризовалась минимальными проявлениями со стороны дыхательных путей, гиперэозинофилией и самостоятельно разрешающимися инфильтратами, которые диагностировались только при рентгенографии грудной клетки.

**Функции эозинофилов.** Эозинофил как отдельный клеточный элемент описан впервые Paul Ehrlich в 1879 г. Именно он применил кислый краситель эозин, названный в честь греческой богини утренней зари, для гистологической окраски крови и тканей. Ehrlich показал, что эозинофилы составляют от 1 до 3% лейкоцитов периферической крови у здоровых индивидуумов.

В течение последующих 40 лет накопилось много информации об эозинофилах: повышение числа клеток было связано с бронхиальной астмой (БА) и гельминтной инвазией. Также число эозинофилов значительно повышалось в тканях животных после анафилактической реакции. Это позволило предположить, что эозинофилы обеспечивают гиперчувствительность при анафилаксии. Эта гипотеза оставалась основным объяснением функции эозинофилов с начала века до 1980-х годов. В 1950-е годы функция эозинофилов была настолько малоизвестна, что их предположительно относили к предшественникам эритроцитов.

Эозинофилы – это неделящиеся гранулоциты, которые, как и другие полиморфноядерные лейкоциты (ПМЯЛ), непрерывно образуются в костном мозге из единой стволовой клетки. Эозинофило-

позз и дифференцировку эозинофилов из клеток-предшественников регулируют Т-лимфоциты путем секреции колониестимулирующего фактора гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ), интерлейкина-3 (ИЛ-3) и ИЛ-5. Кроме того, ИЛ-5 и ГМ-КСФ активируют эозинофилы, индуцируя переход клеток из нормальной плотности в низкую (меньше 1,085).

Продолжительность жизни эозинофилов составляет 10-12 дней. Покинув костный мозг, где они образуются и созревают в течение 3-4 дней, эозинофилы несколько часов циркулируют в крови (период их полужизни составляет 6-12 часов). 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.

При светооптическом исследовании диаметр эозинофилов составляет 12-17 мкм; они обычно несколько крупнее, чем нейтрофилы. В отличие от зрелых полиморфноядерных лейкоцитов, ядра которых имеют около четырех долек, ядра эозинофилов, как правило, состоят из двух долек, связанных между собой нитью. Основным своеобразием их цитоплазмы является наличие двух типов специфических гранул (больших и малых), которые имеют красный или оранжевый цвет. Даже в плохо окрашенных мазках их можно отличить от гранул нейтрофилов, так как они более многочисленны и отчетливо крупнее. Большие гранулы содержат основные протеины, которые являются уникальными для эозинофилов. К ним относятся: большой основной протеин (БОП), эозинофильный катионный протеин (ЭКП), эозинофильная пероксидаза (ЭПО), эозинофильный нейротоксин (ЭН), ранее называемый эозинофильным протеином X, и гомолог БОП. Малые гранулы содержат ферменты арилсульфатазу В и кислую фосфатазу, также обнаруживаемые в азурофильных гранулах нейтрофилов. Лизофосфолипаза В (кристаллы Шарко–Лейдена) – фермент мембран эозинофилов – не играет важной роли в патогенезе болезней и не имеет диагностической ценности.

Миграция и активация эозинофилов происходят под влиянием различных хемотаксических факторов, среди которых ИЛ-5, содержащих IgG<sub>2</sub> или IgE, иммунные комплексы, активированные компоненты системы комплемента. Активация эозинофилов завер-

шается дегрануляцией с выбросом биологически активных субстанций с большим спектром действия (БОП с токсическим и деструктивным потенциалом, свободные радикалы кислорода, эйкозаноиды, фактор активации тромбоцитов, факторы роста и др.). Активированные эозинофилы могут вызывать спазм гладкой мускулатуры дыхательных путей, повышать сосудистую проницаемость, бронхиальную гиперреактивность, усиливать процессы фиброза.

Функции эозинофилов точно неизвестны. Они обладают многими функциями других циркулирующих фагоцитов, таких как ПМЯЛ и моноциты. 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. 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 перекиси водорода и галогенов генерирует окислительные радикалы. 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. Наибольшее повреждающее действие эозинофилов обнаружено при состояниях, подобных болезни Леффлера (эозинофильный фибропластический эндокардит) и идиопатическому гиперэозинофильному синдрому.

Эозинофилы в нормальном мазке крови составляют от 1 до 5% лейкоцитов. В абсолютных числах за норму принято 50-250 эозинофилов в 1 мкл ( $50-250 \times 10^6/\text{л}$ ) периферической крови. Критическим уровнем, который указывает на патологический процесс, связанный с увеличением числа эозинофилов, является уровень клеток, превышающий 450 в 1 мкл.

Абсолютное число эозинофилов в периферической крови у здоровых людей варьирует. Суточные колебания числа эозинофилов находятся в обратной зависимости от уровня кортизола в плаз-

ме, причем максимум приходится на ночные часы, а минимум – на утренние.

В различных клинических ситуациях активация эозинофилов может происходить разными, недостаточно изученными механизмами, и результаты этой активации могут носить как защитный (в большей или меньшей степени) характер (при гельминтозах, аллергических болезнях), так и явно патологический (при гранулематозных процессах). Изначально, в ситуациях с нормальной реактивностью, основная функция эозинофилов заключается в ограничении аллергических процессов: эозинофилы препятствуют их генерализации путем утилизации медиаторов аллергического воспаления и локализации воспалительного ответа. Однако при патологии эта мера защиты выходит за рамки биологической целесообразности и начинает приобретать черты того или иного заболевания.

Хотя общепринятой классификации ЛЭ не существует, эти заболевания можно разделить по причинам их возникновения и по клиническим проявлениям. Четкие клинические и рентгенологические характеристики, а также выявление причин их возникновения позволяют выделить несколько, хорошо определяемых групп заболеваний ЛЭ.

### **Классификация легочных эозинофилий**

#### *I. Легочные эозинофилии неустановленной природы:*

##### *1. Локальные ЛЭ:*

- а) идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония;*
- б) идиопатическая острая эозинофильная пневмония.*

##### *2. Легочные эозинофилии с системными проявлениями:*

- а) синдром Чардж-Стросса;*
- б) гиперэозинофильный синдром.*

#### *II. Легочные эозинофилии известной природы:*

##### *1. Эозинофильные пневмонии паразитарного происхождения.*

##### *2. Аллергический бронхолегочный аспергиллез.*

##### *3. Бронхоцентрическая гранулема.*

##### *4. Эозинофильные пневмонии, вызванные лекарственными препаратами.*

##### *5. Эозинофильные пневмонии, вызванные токсическими агентами.*

6. Эозинофильные пневмонии, вызванные лучевой терапией в области грудной клетки.

III. *Легочные эозинофилии при других заболеваниях легкого:*

1. Астма и эозинофильный бронхит.
2. Идиопатические интерстициальные пневмонии.
3. Гистиоцитоз Х.
4. Трансплантация легкого.

***Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония***

Идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония (ИХЭП) – хронически протекающее заболевание, обусловленное скоплением экссудата и эозинофилов в просвете альвеол, инфильтрацией эозинофилами альвеолярных стенок и интерстициальной ткани, формированием микроабсцессов и облитерирующего бронхиолита.

Термин «хроническая эозинофильная пневмония» (ХЭП) был введен в клиническую практику Carrington et al. в 1969 г. Авторы наблюдали группу больных из девяти человек, все они были женщины в возрасте около пятидесяти лет. Основные клинические проявления – снижение массы тела, ночные поты, нарастающая в своей интенсивности одышка. Шесть женщин из девяти страдали бронхиальной астмой, но характер одышки у них существенно изменился и присоединились симптомы общей интоксикации. Особое внимание привлекли изменения, выявленные при проведении рентгенографии органов грудной клетки. У всех больных были выявлены легочные инфильтраты, расположенные по периферии, так что создавалось впечатление о наличии жидкости в плевральной полости. В последующие годы к этой клинической проблеме возвращались многие авторы (Murray J., Nadel J., 1988; Thurlbeck M., Churg A., 1995 и др.). К тому времени сформировалась клиническая концепция хронической эозинофильной пневмонии. Болезнь не протекает так остро и с признаками острой дыхательной недостаточности, как это наблюдается при идиопатической острой эозинофильной пневмонии (ИОЭП). Другая отличительная особенность, что важно учитывать при дифференциальной диагностике с простой эозинофильной пневмонией – легочные инфильтраты спонтанно не разрешаются, и больные ИХЭП нуждаются в лечении. Наконец, при этой форме пневмонии установлены характерные

рентгенологические и морфологические изменения, что и предопределило правомерность выделения этой категории больных.

Причина возникновения ИХЭП остается мало изученной, поэтому ее рассматривают как идиопатическое заболевание. В последние годы появились сообщения о роли лекарственных средств, индуцирующих ее возникновение. В эту группу лекарственных препаратов внесены блеомицин, нитрофураны, парааминосалициловая кислота, пенициллин, сульфаниламиды, а также кокаин, соли никеля.

ИХЭП характеризуется прогрессирующим началом симптомов в течение нескольких недель, со средним интервалом в 4 месяца между началом симптомов и постановкой диагноза. Наиболее частые симптомы – кашель, диспноэ и загрудинные боли, часто сопровождаемые усталостью, недомоганием, лихорадкой и потерей массы тела. Кровохарканье и плевральный выпот встречаются редко. При физикальном обследовании свисты, крепитация обнаруживаются у одной трети пациентов. Хронический ринит или синусит присутствуют у 20% пациентов. Большинство пациентов с ИХЭП были некурящие. Это предполагает, что курение может оказывать защитную роль. ИХЭП встречается главным образом у женщин с соотношением женщин и мужчин 2:1, со средним возрастом 45 лет и наличием в анамнезе атопии приблизительно у половины пациентов. Предшествующая астма может присутствовать у двух третей пациентов и может иметь более тяжелое течение после появления ИХЭП, требуя долгосрочного перорального приема кортикостероидов. Астма может также проявляться одновременно с ИХЭП или развиться после нее. Проявление ИХЭП может быть у пациентов как с астмой, так и без астмы. Нет данных, что аллергенспецифическая иммунотерапия может способствовать развитию ИХЭП.

Большим подспорьем в постановке диагноза служат рентгенологические методы. При рентгенографии органов грудной клетки у большинства больных выявляются периферические, несегментарные, облаковидные инфильтраты, иногда феномен «матового стекла». Они преимущественно локализуются в области верхушек легких и чаще аксиллярно. Компьютерная томография легких позволяет получить более точную диагностическую информацию о локализации инфильтратов, их распространенности и связи с плеврой. На компьютерной томографии с высоким разрешением (КТВР) затемнения являются почти всегда двусторонними и преобладают в



верхних долях. Наиболее частые признаки при КТВР – это сосущие периферическое «матовое стекло» и консолидирующие инфильтраты. Кроме этого отмечается утолщение линии перегородки, затемнение в виде тяжа параллельно грудной клетке, сегментарный или долевым ателектаз, мелкие плевральные выпоты или увеличение лимфатических узлов средостения.

Эозинофилия периферической крови обычно высокая и таким образом является одним из критериев диагностики ИХЭП. Эозинофилы составляют 20-40% от общего числа лейкоцитов. С-реактивный белок и СОЭ повышены. Общий уровень IgE увеличен приблизительно в половине случаев. Могут присутствовать циркулирующие иммунные комплексы и иногда антиядерные антитела. Заметно увеличен уровень ЭН в моче, который указывает на активную дегрануляцию эозинофилов.

Исследование бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) является необходимой диагностической процедурой у больных ИХЭП. Отмечается выраженная альвеолярная эозинофилия (обычно > 40%) в БАЛ и увеличение количества дифференцированных клеток является основой ИХЭП. Повышенный процент нейтрофилов, тучных клеток и/или лимфоцитов (главным образом Т-клетки памяти с CD4+, CD45RO+, CD45RA-, CD62L-поверхностный фенотип антигена) также может быть обнаружен в БАЛ. Количество эозинофилов в БАЛ быстро снижается после лечения кортикостероидами. Эозинофилы в БАЛ у пациентов с ИХЭП освобождают протеины эозинофилов и показывают дегранулированный паттерн на электронной микроскопии и повышенную поверхностную экспрессию CD44, адгезивных молекул, которые участвуют в привлечении клеток, в то время как растворимая CD44 также увеличена в жидкости БАЛ. Активация эозинофилов может быть ограничена эозинофилами тканей, так как экспрессия антигена лейкоцита человека (HLA)-DR присутствует в 86% альвеолярных эозинофилов в противоположность только 7% эозинофилов крови у пациентов с ИХЭП. Отмечается увеличение в БАЛ ЭН, ЭКП и иммуноглобулинов, а также хемокинов эозинофилов, эотаксина и хемокинов, регулируемых тимусом и активизацией (TARC/CCL17), Th2 цитокинов ИЛ-3, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-18.

Внелегочные проявления встречаются редко при ИХЭП, и они могут проявляться следующими симптомами: артралгиями, аномалией зубца S-T на электрокардиограмме, острым перикардитом, по-

вышенными печеночными пробами в сыворотке, множественным невритом, кожными узлами или васкулитом, диареей или болями в области живота вследствие эозинофильного энтерита. Такие пациенты с внелегочными проявлениями часто подвергаются лечению кортикостероидами, которые могут предотвратить развитие системных васкулитов.

Тесты легочной функции при ИХЭП показывают обструктивные нарушения приблизительно у половины пациентов и рестриктивные нарушения в половине случаев.  $PaO_2$  10 kPa или меньше присутствует у двух третей пациентов. Фактор переноса  $CO < 80\%$  от прогнозируемого обнаружен в половине случаев. Лечение обычно сопровождается быстрой нормализацией легочных тестов, за исключением некоторых пациентов, у которых обструктивные и рестриктивные нарушения могут сохраняться.

Патоморфологические изменения при ИХЭП характеризуются скоплением в альвеолярном пространстве альвеолярных макрофагов с заметным увеличением числа эозинофилов. Макрофаги содержат фагоцитируемые ими гранулы эозинофилов. На ранних стадиях заболевания наблюдается белковый экссудат в межалвеолярных перегородках, с формированием эозинофильных абсцессов и появлением гистиоцитов. Отмечается гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, которая сопровождается воспалительными реакциями интерстициальной ткани.

Достаточно сложной является дифференциальная морфологическая диагностика ИХЭП с синдромом Чардж-Стросса, эозинофильной гранулемой, десквамативной интерстициальной пневмонией и гранулематозом Вегенера:

- отличительной морфологической чертой синдрома Чардж - Стросса являются признаки гранулематозного васкулита и развитие некротической гранулемы, что не характерно для больных хронической эозинофильной пневмонией;

- при эозинофильной гранулеме преобладают изменения в интерстициальной легочной ткани, в которой заметно возрастает число гистиоцитов, появляются клетки Langerhans, а также эозинофилы;

- десквамативная интерстициальная пневмония, описанная А.А. Liebow, характеризуется аккумуляцией альвеолярных макрофагов в альвеолярном пространстве. Эозинофилы при этой форме воспалительной реакции не определяются;

– гранулематоз Вегенера характеризуется развитием ангиоцентрической гранулемы, которая осложняется асептическим некрозом;

– морфологические отличия при инфекционных легочных процессах, при которых удастся идентифицировать патоген, что исключает идиопатическую природу ИХЭП.

**Лечение** при ИХЭП основано на применении глюкокортикостероидов. Однако следует подчеркнуть, что приблизительно у 10% больных выздоровление наступает без применения каких-либо лекарственных средств. Учитывая подострое течение болезни и возможность спонтанного разрешения воспалительного процесса, необходимо проявлять сдержанность при назначении медикаментозной терапии. В практическом смысле это означает, что больные нуждаются в проведении доказательной диагностики, динамического наблюдения за течением болезни, и только после этого решается вопрос о назначении глюкокортикостероидов.

Адекватная терапия у больных хронической эозинофильной пневмонией основана на применении преднизолона в дозе от 40 до 60 мг в сутки. Данная доза сохраняется в течение 2-6 недель до полного разрешения инфильтратов в легочной ткани, после чего суточная доза преднизолона снижается до 20-30 мг в сутки и лечение продолжается еще восемь недель. Подобная жесткая схема назначения системных глюкокортикостероидов продиктована тем, что у этой категории больных достаточно часто происходит обострение болезни (по типу синдрома отмены). Рекомендуются альтернирующая схема назначения глюкокортикостероидов. Если болезнь осложняется развитием симптомов острой дыхательной недостаточности, то рекомендуется прибегать к пульс-терапии. С этой целью используется метилпреднизолон, который назначают в дозе 250 мг внутривенно каждые 6 часов, сочетая с приемом препаратов per os. Обострение заболевания происходит более чем у 80% больных ИХЭП и наблюдается в сроки от нескольких месяцев до года. При обострении заболевания необходимо вернуться к исходным дозам глюкокортикостероидов, чтобы добиться хорошего контроля над течением заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды во время пика заболевания не рекомендуется назначать; их применяют в период снижения дозы преднизолона, чтобы предотвратить развитие синдрома отмены.

Критериями эффективности проводимой терапии являются исчезновение одышки, нормализация температуры тела, снижение числа эозинофилов в периферической крови. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки большинство инфильтратов в течение короткого времени подвергаются обратному развитию. Обычно при правильно подобранной дозе преднизолона и чувствительности к нему процесс разрешается в течение двух недель. Более чувствительным методом в оценке эффективности терапии преднизолоном является компьютерная томография, которая позволяет проследить этапы разрешения пневмонии. В оценке эффективности терапии большое значение имеет нормализация числа эозинофилов в периферической крови и их исчезновение в бронхиальном секрете, снижение уровня IgE и нормализация СОЭ.

Клиническая проблема состоит в предупреждении нежелательных побочных эффектов при проведении терапии преднизолоном. Обычно лечение рекомендуется проводить в течение 6-9 месяцев. Прогноз считается неблагоприятным, если при указанной тактике ведения больного ИХЭП наступает обострение заболевания.

### **Идиопатическая острая эозинофильная пневмония**

Идиопатическая острая эозинофильная пневмония — вариант ЛЭ с остро возникающей и ярко выраженной клинической картиной, в которой доминируют явления интоксикации и респираторные симптомы, вплоть до острой дыхательной недостаточности. Острая эозинофильная пневмония впервые описана W.D. Davis и соавт. в 1984 г. ИОЭП отличается от ИХЭП острым началом, тяжестью течения заболевания и отсутствием рецидива после выздоровления. Она представляется как острая пневмония у ранее здоровых индивидуумов с возможной дыхательной недостаточностью, которая подходит по критериям для острого поражения легкого или респираторного дистресс-синдрома взрослых. Кроме того, эозинофилия крови часто отсутствует при первых проявлениях и контрастирует с выраженной альвеолярной эозинофилией в БАЛ.

ИОЭП наблюдалась у пациентов от 20 до 86 лет (средний возраст 30 лет). В отличие от ИХЭП чаще болеют мужчины, но при ИОЭП астма в анамнезе отсутствует. Особое внимание следует уделять потенциальному воздействию на органы дыхания различ-

ных неблагоприятных факторов, так как пациенты имели разные виды воздействия в течение нескольких дней до начала болезни, такие как исследования пещер, посадка растений, очистка коптильни, мотокросс в пыльных условиях, ремонт дома, очистка цистерн и взрыв бомбы слезоточивого газа. О другом случае ИОЭП сообщили в Нью-Йорке у пожарника, который подвергся воздействию пыли после взрыва Центра международной торговли, у солдат в Ираке после песчаных бурь. Кроме того, в нескольких случаях ИОЭП развилась вскоре после начала курения табака, иногда с положительным повторным провокационным тестом курения сигарет. Вероятно, что ингаляция дыма или любого другого неспецифического вредного агента может по крайней мере способствовать инициированию или развитию болезни. Связь с приемом лекарств отсутствует.

**Клинические проявления** ИОЭП неспецифичны, с острым началом кашля, одышки, лихорадки и боли в груди, иногда связываемые с абдоминальными жалобами или миалгиями. Физикальное обследование выявляет тахипноэ, тахикардию, при аускультации – крепитацию или реже свистящие хрипы. На рентгенограмме грудной клетки определяются двусторонние инфильтраты со смешанными альвеолярными или интерстициальными затемнениями. КТ грудной клетки главным образом показывает затемнение «матового стекла» и консолидирующие инфильтраты наряду с плохо определяемыми узлами и утолщением междолевых перегородок. Двусторонний плевральный выпот присутствует примерно у двух третей пациентов. Рентгенограмма грудной клетки возвращается к норме в течение 3 недель.

В противоположность обычному отсутствию эозинофилии крови при первых проявлениях, дифференциальный подсчет клеток БАЛ эозинофилов обычно  $> 25\%$  (среднее от 37 до 54%) – находка, которая может рассматриваться как диагностическая особенность болезни, устраняя потребность в биопсии легкого. Увеличенные уровни эотаксина и ГМ-КСФ, особенно ИЛ-5, отмечались в жидкости БАЛ у пациентов с ИОЭП. Число эозинофилов периферической крови может повышаться до высоких величин во время течения заболевания. Эозинофилия может быть также найдена в плевральном выпоте или мокроте. Могут отмечаться высокие уровни IgE.

Легочные функциональные тесты могут показать незначительные рестриктивные нарушения, сниженный фактор переноса и увеличенный альвеолярно-артериальный градиент кислорода. Может присутствовать тяжелая гипоксемия. При этом большинство пациентов отвечают диагностическим критериям острой дыхательной недостаточности (включая соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  меньше или равное 300 mm Hg) или респираторному дистресс-синдрому ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  меньше или равное 200 mm Hg), что требует искусственной вентиляции легких. Внелегочная и органная недостаточность встречаются редко. Легочные функциональные тесты возвращаются к норме у большинства пациентов.

Биопсия легкого показывает острые диффузные и организующие острые альвеолярные повреждения вместе с интерстициальной альвеолярной и бронхиолярной инфильтрацией внутриальвеолярными эозинофилами и интерстициальным отеком. Хотя выздоровление может произойти без лечения кортикостероидами, однако их обычно назначают на 2-4 недели всякий раз, когда диагноз ИОЭП установлен.

Полное клиническое и рентгенологическое восстановление происходит быстро после лечения кортикостероидами, без рецидива, в противоположность ИХЭП.

Диагностические критерии, ранее предложенные для ИОЭП, включают острое начало – до 7 дней между первыми симптомами и проявлением болезни. Однако дальнейшие исследования не показали значительных различий у пациентов, которых наблюдали между 7 и 31 днем после появления первых симптомов, и пациентов с более коротким началом в отношении их клинических проявлений, числа эозинофилов в БАЛ, тяжести респираторной недостаточности и исхода. Таким образом, диагностические критерии ИОЭП могут быть расширены – до 1 месяца после начала появления первых симптомов. В связи с этим предложено модифицировать диагностические критерии ИОЭП.

### **Диагностические критерии для идиопатической острой эозинофильной пневмонии**

1. Острое начало респираторных проявлений, лихорадки (после начала первых симптомов от  $< 7$  дней до  $< 1$  месяца).
2. Двусторонние разбросанные инфильтраты на рентгенограмме грудной клетки.
3.  $\text{PaO}_2 < 60$  mm Hg (7,9 kPa) или  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  mm Hg (40 kPa),

или насыщение кислорода  $< 90\%$ .

4. Эозинофилы  $> 25\%$  в БАЛ или выявление при биопсии легкого легочных инфильтратов.

5. Отсутствие определенной причины (инфекции, лекарственные препараты), способной вызвать легочную эозинофилию.

Недавнее начало курения табака или ингаляция пыли может влиять на возникновение ИОЭП.

Следует отметить, что реакция на кортикостероидную терапию – не очень надежный диагностический критерий ИОЭП, поскольку пациенты могут выздороветь спонтанно без применения стероидов.

**Лечение.** Назначение больших доз ГКС (преднизолон 2 мг/кг в сутки) в сочетании с устранением причинного фактора (при его обнаружении) ведет к быстрому и полному выздоровлению без рецидивов. Начальная терапия занимает 1-2 недели, затем постепенно суточную дозу снижают до 15-20 мг, которую можно применять по интермиттирующей схеме (через день). Средняя продолжительность терапии ГКС обычно не превышает 3 месяцев.

## Синдром Чардж-Стросса

Синдром Чардж-Стросса – патологическое состояние, сочетающее наличие бронхиальной астмы, системной и тканевой эозинофилии и васкулита с преимущественным вовлечением мелких сосудов.

Rackemann и Greene (1939) впервые сообщили о том, что они наблюдали больных с особой формой узелкового полиартериита, который характеризовался приступами бронхиальной астмы и высоким содержанием эозинофилов. Течение бронхиальной астмы было тяжелым, что позволило авторам выделить определенный клинический вариант заболевания, указав на его неблагоприятный прогноз. В 1951 г. J. Churg и L. Strauss включили в рубрику узелкового полиартериита больных бронхиальной астмой, эозинофилией и системными васкулитами (синдром Чардж-Стросса). Они описали основные анатомические изменения, которые проявлялись альтерацией сосудистой стенки и экстравазкулярными системными изменениями. Особое внимание при описании системных тканевых повреждений было уделено некрозу стенки сосуда, эозинофильному экссудату, фибриноидным изменениям коллагена и пролиферации

эпителиоидных и гигантских клеток с образованием гранулемы. Эти анатомические и гистологические характеристики патологического процесса позволили авторам выделить особую группу системных заболеваний, которые они обозначили как аллергическую гранулему, подчеркивая этим термином две наиболее характерные особенности системного заболевания: эозинофилия и гранулематозный процесс.

На конференции в Chapel Hill в 1992 г. была выделена группа первичных системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания. В данную группу включили гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит и синдром Чардж-Стросса. Гранулематозный воспалительный процесс характеризуется вовлечением в патологический процесс сосудов мелкого и среднего размеров (капилляров, венул, артериол, артерий), а также обнаружением у больных антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Синдром Чардж-Стросса рассматривается как аутоиммунный процесс, вовлекающий Т-клетки, эндотелиальные клетки и эозинофилы.

Синдром Чардж-Стросса встречается довольно редко – 1-2 случая в год на 1 млн населения. Но, несмотря на небольшую долю в общей структуре заболеваемости, этот синдром заслуживает значительно большего внимания, чем это принято считать ранее, прежде всего потому, что правильный диагноз позволяет своевременно приступить к лечению и предупредить развитие быстро прогрессирующей терминальной стадии.

**Причины** заболевания не установлены. Однако большое внимание всегда уделялось связи предшествующих инфекционных заболеваний и развития первичного системного васкулита. Авторы инфекционной гипотезы исходят из того, что вирусы и бактерии могут способствовать повреждению эндотелиальных клеток, повышенной выработке иммунных комплексов, экспрессии генов цитокинов, ответственных за продукцию адгезивных молекул. С бактериальными антигенами связывают процесс амплификации таких аутоантигенов, как протеиназа-3 (ПР3). Таким образом, появление антител класса ANCA связывают с аутоиммунным процессом. Наибольшее распространение получила концепция, основанная на факте установления повышенной продукции антител класса ANCA. Эта группа аутоантител направлена против различных цитоплазматических антигенов. В цитоплазме нейтрофилов обнаружены: мие-



лопероксидаза, эластаза, катепсин G, лизосомы, лактоферрин, дефензины, азуросидин и другие соединения. Однако диагностическое значение имеют только антитела к цитоплазме нейтрофилов (С-ANCA), перинуклеарные антитела (Р-ANCA) и антитела с миелопероксидазной и протеиназной-3 специфичностью. С ними связывают повышение проницаемости мембран нейтрофилов, и они рассматриваются в качестве биологических маркеров васкулитов. Механизм их образования остается малоизученным. Существует связь между образованием адгезивных молекул, повреждением эндотелиальных клеток, с одной стороны, и повышенным образованием антинейтрофильных антител, с другой. Большую роль играет генетическая предрасположенность к формированию воспалительных реакций сосудов, протекающих с участием антинейтрофильных антител. Так, установлено, что при дефиците ингибитора трипсина происходит повышенное образование ANCA со специфичностью к протеиназе-3.

Склонность к аллергическим реакциям в семьях, где есть больные системными васкулитами, также подтверждает роль наследственной предрасположенности к подобного рода патологическим состояниям. Развитие синдрома Чардж-Стросса наблюдалось после аллергенспецифической иммунотерапии или вакцинации (Guillevin et al.). Предполагается, что развитие нежелательных реакций произошло вследствие антигенного раздражения аллергенами или бактериальными антигенами иммунной системы у больных бронхиальной астмой.

Отмечалась возможная роль пускового механизма или адъювантных факторов, наличие аспергиллеза, аллергического бронхолегочного кандидоза, аскаридоза. Применение кокаина обсуждалось в отдельно описанных случаях. О вызываемом препаратами эозинофильном васкулите с легочным вовлечением или с внелегочными проявлениями, совместимыми с легкой формой синдрома Чардж-Стросса, ранее сообщалось при использовании сульфаниламидов, дифлюнизала, макролидов, дифенилхидантоина.

Все еще обсуждается возможная ответственность антагонистов лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст, зафирлукаст, пранлукаст) в развитии синдрома Чардж-Стросса. Считают, что назначение этих препаратов следует избегать любому пациенту с астмой и эозинофилией и/или в случае возникновения подозрения на синдром Чардж-Стросса.

**Патоморфологические изменения:** для ранней (преваскулярной) фазы заболевания характерна эозинофильная периваскулярная инфильтрация тканей, позже возникает васкулит легочных артерий среднего размера (некротизирующий или нет), эозинофильная инфильтрация тканей и экстраваскулярные гранулемы, состоящие из удлиненных гистиоцитов и гигантских клеток.

**Клиническая картина.** Lanham et al. описали три фазы клинического течения синдрома Чардж-Стросса. На естественное течение болезни могут оказывать влияние многие факторы, особенно медикаментозная терапия. В типичных случаях болезнь начинается с проявлений аллергического ринита, который часто осложняется полипозными разрастаниями слизистой носа и присоединением синуситов и бронхиальной астмы. Первая фаза заболевания может продолжаться несколько лет, и основным клиническим синдромом является бронхиальная астма. Вторая фаза характеризуется повышенным содержанием эозинофилов в периферической крови и выраженной их миграцией в ткани. На этом этапе формируется хроническая эозинофильная инфильтрация легких и желудочно-кишечного тракта. Третья фаза заболевания характеризуется частыми и тяжело протекающими приступами бронхиальной астмы и появлением признаков системного васкулита. Временной интервал между возникновением симптомов бронхиальной астмы и васкулита составляет в среднем три года (в литературе описан случай, когда он составил 50 лет). Считается, что чем короче этот интервал, тем неблагоприятнее прогноз течения синдрома Чардж-Стросса. Болезнь может проявиться в любом возрасте, но чаще признаки системного васкулита приходятся на четвертую или пятую декаду жизни, без преобладания в отношении пола.

Хронологическая последовательность клинических проявлений такова: аллергический ринит в 20 лет, бронхиальная астма в 30 лет, системный васкулит в 40 лет.

Анамнез аллергического ринита присутствует в 75% случаев, который часто сопровождается рецидивирующим параназальным синуситом, полипами и ринитом с корками, которые не ведут к перфорации носовой перегородки или деформации. Астма, обычно тяжелого течения, которая становится быстро кортикозависимой, предшествует началу васкулита на 3-9 лет, хотя этот интервал может быть намного дольше, или астма и васкулит могут начаться одновременно. С началом васкулита симптомы астмы могут проте-

кать менее выражено. Другая клиническая особенность течения бронхиальной астмы – появление легочных инфильтратов. Они регистрируются у двух третей больных, что делает диагноз синдрома Чардж-Стросса более вероятным. Инфильтраты в легких могут развиваться на разных этапах болезни: в период появления первых приступов удушья или уже в период развернутой клинической картины системного васкулита.

Если в дебюте заболевания в клинической картине синдрома Чардж-Стросса доминируют проявления аллергического ринита и бронхиальной астмы, то при осложненных формах заболевания на первое место выходят признаки застойной сердечной недостаточности или же мозговой инсульт. Эозинофильные гранулемы могут локализоваться в миокарде, что приводит к нарушению сократительной функции миокарда. Поражение коронарных сосудов, которое наступает вследствие воспалительного системного процесса в сосудах, может явиться причиной внезапной смерти у этой категории больных. В литературе описаны больные, которым были успешно проведены трансплантации сердца в связи с тяжелым поражением миокарда при синдроме Чардж-Стросса. Рекомендуется проводить регулярные электро- и эхокардиографические исследования у больных с васкулитами. У них часто выявляются признаки митральной регургитации, прогностическое значение имеет выявление диффузного фиброзного процесса в миокарде. Эта диагностическая информация необходима не только для констатации факта, что миокард вовлечен в воспалительный процесс, но она играет важную роль в выборе адекватных методов лечения и в составлении индивидуального прогноза течения заболевания. В воспалительный процесс может вовлекаться перикард, что с поражением плевры и накоплением в ее полости экссудата создает картину полисерозита. Эндокард редко вовлекается в воспалительный процесс, однако в литературе описаны клинические наблюдения, в которых сообщается об эндокардиальном фиброзе.

Поражение нервной системы наблюдается более чем у 60% всех больных с синдромом Чардж-Стросса. На первое место выходит периферическая нейропатия: мононейропатия, дистальная полинейропатия, по типу «перчаток» и «чулок». В основе этих проявлений лежит инфильтрация эпинеуральных сосудов лимфоцитами, иммуноглобулинами, включая и IgE, а также компонентами комплекса, иммунными комплексами. Иммунопатологические про-

цессы в эпинеуральных сосудах поддерживают концепцию системного васкулита. Реже встречаются радикулопатии, нейропатия зрительного нерва. Приблизительно у каждого четвертого больного появляются признаки поражения центральной нервной системы: от расстройств в эмоциональной сфере до геморрагического инсульта, инфаркта мозга, эпилептических явлений.

Поражение желудочно-кишечного тракта – относительно частая клиническая проблема у больных с синдромом Чардж-Стросса. Васкулит и эозинофильный инфильтрат могут привести к ишемии и в последующем – перфорации стенки желудка или кишечника. Необходимо вновь подчеркнуть возможное негативное влияние терапии глюкокортикостероидами, прием которых может стать причиной образования острой язвы желудка и последующего кровотечения. Эти осложнения могут оказаться непосредственной причиной смерти больных с васкулитами.

Кожные поражения присутствуют приблизительно у половины пациентов и могут проявить себя еще в период дебюта заболевания. Наиболее частое кожное проявление при этой форме васкулита – появление болезненной пурпуры с преимущественной локализацией на нижних конечностях. Подкожные узелки преимущественно локализуются на голове и руках. Однако следует подчеркнуть, что специфических изменений со стороны кожных покровов у этой категории больных не наблюдается. Полиморфизм кожных симптомов может проявиться буллезными, макулярными, папулезными или уртикарными высыпаниями. Многообразные формы поражений кожных покровов приходятся на фазу развернутых клинических проявлений системного васкулита.

Поражение почек встречается у 25% пациентов и обычно изменения нерезко выражены.

Полиартралгии и артриты наблюдаются приблизительно у каждого второго больного с синдромом Чардж-Стросса, особенно в период разгара системного васкулита. Полиартралгии часто сопровождаются миалгиями.

Офтальмологические осложнения при этой форме васкулита встречаются редко. В литературе приводятся отдельные наблюдения за больными с синдромом Чардж-Стросса, у которых вследствие ишемии зрительного нерва развилась слепота.

К редким локализациям гранулемы относится урогенитальный тракт и простата, что явилось причиной развития анурии и obstructивной уropатии. У отдельных больных описаны случаи аутоиммунной гемолитической анемии и случаи тромбозов, тромбозов эмболий.

В педиатрической практике эта форма системного васкулита встречается чрезвычайно редко. Описаны отдельные наблюдения развития синдрома Чардж-Стросса у женщин в период беременности; назначенная терапия кортикостероидными препаратами обеспечила стойкую ремиссию и успешное родоразрешение. Однако описаны наблюдения, когда приходилось проводить искусственное родоразрешение из-за гибели плода.

**Диагностика.** На рентгенограммах грудной клетки определяются быстро исчезающие ограниченные затемнения, очаговые тени, иногда с просветлениями в центре, плевральный выпот. КТ с высоким разрешением позволяет обнаружить участки ослабления «матового стекла» или консолидирующие инфильтраты с периферическим преобладанием или произвольным распределением и менее часто с центродолевыми узлами, утолщение бронхиальной стенки или ее расширение, утолщение междолевых перегородок, лимфаденопатию корня или средостения, плевральный и перикардальный выпот.

Эозинофилия выявляется у 95% больных (при этом эозинофилы составляют более 10% от общего числа лейкоцитов). Характерны лейкоцитоз, анемия, повышение СОЭ и уровня IgE.

Повышенное содержание эозинофилов, иногда > 60%, определяется в БАЛ. Уровень IgE обычно заметно увеличен. Высокий уровень ЭН в моче является показателем активности заболевания. Т-клеточные линии производят большие количества ТН-2 цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-13 и интерферон-гамма.

Особое внимание в лабораторной диагностике васкулитов придается обнаружению антител ANCA. Повышенное содержание антител выявляется более чем у 67% больных. Необходимо подчеркнуть, что антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела являются классом антител, направленных против антигенов цитоплазмы полиморфнонуклеарных нейтрофилов, главным образом протеиназы-3 (ПР3) и миелопероксидазы (МПО). При проведении теста с непрямой иммунофлюоресценцией различают С-ANCA и Р-ANCA. При синдроме Чардж-Стросса наиболее характерным

является обнаружение перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной активностью, реже выявляются цитоплазматические антитела. Серологической диагностике придается большое значение в оценке эффективности проводимой терапии.

Принципиальное значение в лабораторной диагностике синдрома Чардж-Стросса придается установлению факта гиперэозинофилии, повышению уровня IgE и перинуклеарных антител с антимиелопероксидазной активностью.

Американская ассоциация ревматологов в 1990 г. выделила следующие диагностические критерии для синдрома Чардж-Стросса:

- 1) приступы БА;
- 2) эозинофилия крови  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 3) моно- или полинейропатия;
- 4) легочные инфильтраты;
- 5) синусит;
- 6) экстравазкулярные некротизирующие гранулемы и эозинофильная инфильтрация в биоптатах легких.

Диагноз синдрома Чардж-Стросса может быть установлен при наличии не менее 4 критериев из 6.

Lanham и др. предложили три диагностических критерия:

- 1) астма;
- 2) эозинофилия, превышающая  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ ;
- 3) системный васкулит двух или более внелегочных органов.

Присутствие ANCA следует считать главным диагностическим критерием. Для подтверждения заболевания используется биопсия пораженного органа.

**Лечение** включает назначение глюкокортикостероидов. Начальная доза составляет 1 мг/кг преднизолона в сутки с последующим (через 1-2 месяца от начала терапии) ее снижением. Курс терапии глюкокортикостероидами рассчитан на 9-12 месяцев. Рекомендуется осуществлять тщательный контроль за клиническим состоянием больных исходя из того, что синдром Чардж-Стросса относится к числу системных васкулитов. В фокусе внимания врача должны быть все возможные проявления болезни: центральная и периферическая нервная система, верхний и нижний отделы дыхательных путей, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт, урогенитальный тракт, зрение и т.д. Проводятся повторные исследования периферической крови и контролируются

уровень эозинофилов, скорость оседания эритроцитов. Отсутствуют четкие рекомендации о динамическом наблюдении за уровнем ANCA, которым придается большое значение при первичной диагностике васкулита. Стойкая клиническая ремиссия и позитивные лабораторные показатели позволяют перейти на альтернирующую схему приема глюкокортикостероидов. Однако в клинической практике встречаются больные, у которых развивается резистентность к терапии кортикостероидами, что, в конечном счете, приводит к обострению заболевания. Оптимизация противовоспалительной терапии может быть достигнута за счет *сочетанного назначения глюкокортикостероидов и циклофосфамида*. Последний назначают из расчета 2 мг на 1 кг массы тела в день. Терапия рассчитана на год; дозу циклофосфамида следует корректировать в зависимости от функции почек и показателей белой крови.

При тяжелых обострениях синдрома Чардж-Стросса показано проведение *плазмафереза*; с его применением связывают снижение побочных эффектов, которые развиваются вследствие высоких доз глюкокортикостероидов и циклофосфамида.

При жизнеугрожающих обострениях первичного системного васкулита показано проведение *пульс-терапии метилпреднизолоном* (15 мг/кг внутривенно вводится в течение одного часа на протяжении 3-6 дней). Некоторые авторы с успехом применили сочетание метилпреднизолона и циклофосфамида в виде пульс-терапии (Cottin V., Cordier J.F.).

У пациентов с тяжелыми проявлениями синдрома Чардж - Стросса успешно использовался подкожный интерферон-гамма.

Прогностическим фактором течения и исхода синдрома Чардж-Стросса является полиорганное поражение; особенно неблагоприятен прогноз при вовлечении в процесс системного васкулита сердца и почек. Так, Guillevin et al. к неблагоприятному прогнозу относят больных, у которых суточная протеинурия превышает 1 г в день и сывороточный креатинин более 140 мкмоль/л. К прогностически неблагоприятным факторам следует отнести также поражение центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Однако следует подчеркнуть, что прогноз течения и исхода Чардж-Стросса значительно улучшился при ведении этой категории больных на сочетанной терапии глюкокортикостероидами и циклофосфамидом. Основным положением в современном ведении первичных системных васкулитов остается принцип ранней диаг-

ностики заболевания и профилактики инфекционных и ятрогенных осложнений.

Прогноз значительно улучшился за последние годы, 5-летняя выживаемость составляет 79%.

### **Идиопатический гиперэозинофильный синдром**

Идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС) характеризуется длительным повышением числа эозинофилов периферической крови и инфильтрацией эозинофилами многих органов и тканей, что и обуславливает клиническую картину мультиорганного повреждения. Термин «идиопатический гиперэозинофильный синдром», предложенный Чесидом и др. в 1975 г., эмпирически включал: 1) продолжающуюся эозинофилию  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$  в течение более 6 месяцев или смерть до 6 месяцев, связанную с признаками и симптомами гиперэозинофильных заболеваний; 2) отсутствие свидетельств паразитарных, аллергических или других известных причин эозинофилии; 3) предположительные признаки и симптомы органного вовлечения, включая гепатоспленомегалию, органические сердечные шумы, сердечную недостаточность, диффузные аномалии ЦНС, фиброз легких, лихорадку, потерю массы тела или анемию. Недавние исследования продемонстрировали, что так называемый ИГЭС представляет собой значительную группу гетерогенных нарушений, которые могут являться результатом пролиферации лимфоцитов или самих эозинофилов.

Наиболее часто ИГЭС встречается у мужчин, чем у женщин (9:1), начинается между 20 и 50 годами. Клиническая картина синдрома проявляется такими неспецифическими симптомами, как общее недомогание, кашель (как правило, непродуктивный), мышечные боли, ангионевротический отек, крапивница, повышение температуры тела, нарушение зрения. Поражение сердечно-сосудистой системы, нервной системы и селезенки происходит более чем у 80% больных; реже можно наблюдать патологические изменения со стороны печени, желудочно-кишечного тракта, органа зрения.

Ключевую роль в постановке диагноза играет подсчет числа лейкоцитов и формулы крови. Так, число лейкоцитов у отдельных больных повышается до 90 000 и более, что всегда побуждает исключать лейкоз. Высокое содержание среди прочих клеток белой



крови приходится на зрелые формы эозинофилов, однако у части больных появляются и клетки-предшественники эозинофилов. Исследование костного мозга демонстрирует его обогащение как зрелыми формами эозинофилов, так и их предшественниками. Хромосомных и цитогенетических изменений при ИГЭС не описано.

Прогностически неблагоприятным признаком считается поражение сердца, так как это может стать причиной инвалидности, а при особенно тяжелых формах патологического процесса и непосредственной причиной смерти. В клинической картине можно выделить три фазы поражения миокарда. Начальная стадия описывается как стадия острого некроза; интермиттирующая стадия, следующая за некротической, характеризуется образованием внутрисердечных тромбов, которые формируются на месте развившегося ранее некроза; наконец, третья стадия – фибротическая. Острая стадия некроза миокарда возникает в первые полтора месяца от развития гиперэозинофильного синдрома. Повреждение эндомиокарда происходит вследствие его инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами; из гранул последних выделяется значительное число веществ, приводящих к некрозу кардиомиоцитов и формированию асептических микроабсцессов миокарда. На этой стадии заболевания клинические проявления минимальны, и лишь только происшедшая тромбоэмболия и активный поиск ее источника могут выявить признаки повреждения миокарда, наступившего вследствие эозинофильной инфильтрации эндомиокарда и развившегося некротического процесса. Начальные проявления эозинофильной инфильтрации могут подтверждаться биопсией эндомиокарда, так как другие диагностические методы малоспецифичны и малочувствительны в диагностике поврежденного миокарда. Клиницистам данная категория больных больше известна по стадии массивной тромбоэмболии или же стадии фиброза миокарда, когда формируется рестриктивная кардиомиопатия и выраженная регургитация через митральный и трикуспидальный клапаны.

Неврологические симптомы у больных с ИГЭС могут возникнуть вследствие тромбоэмболии сосудов головного мозга, а также проявиться клиникой энцефалопатии или периферической нейропатии. Церебральная тромбоэмболия возникает вследствие заноса тромба из полости сердца и проявляется в виде инсульта или же преходящих ишемических эпизодов. Терапия антикоагулянтами, как правило, не приносит желаемого эффекта, так как эмболии мо-

гут рецидивировать, несмотря на проводимую терапию. Энцефалопатия проявляется изменениями в сфере сознания, снижением памяти, возможно развитие атаксии. У некоторой части больных появляются признаки поражения моторных нейронов, о чем свидетельствует возрастающий мышечный тонус, положительный рефлекс Бабинского. Периферическая нейропатия возникает приблизительно у каждого второго больного с ИГЭС в виде изменения чувствительности и атрофии мышц. О природе развивающейся нейропатии пока мало что известно.

Патологические изменения со стороны кожных покровов являются достаточно частой клинической проблемой у больных с ИГЭС. Больные обращаются по поводу ангионевротических отеков, уртикарных и эритематозных высыпаний, образования зудящих папул и узелков. В основе возникновения кожных симптомов лежит периваскулярная инфильтрация эозинофилами, в меньшей степени нейтрофилами. Развитие кожных симптомов, таких как ангионевротический отек, уртикарные высыпания, относится к числу признаков, которые свидетельствуют о благоприятном течении болезни. Они достаточно быстро регрессируют при назначении терапии глюкокортикостероидами.

Разнообразны по своим клиническим проявлениям изменения, которые наблюдаются со стороны органов дыхания. Больные часто жалуются на появление непродуктивного кашля, одышку, но бронхиальная астма не является характерным признаком для больных с ИГЭС. При рентгенологическом исследовании часто выявляются инфильтраты, возникающие вследствие миграции эозинофилов в паренхиму легких. При далеко зашедших стадиях возможно развитие фиброза легочной ткани или инфарктных пневмоний.

Другие органы и системы в патологический процесс при ИГЭС вовлекаются реже.

Лечение включает назначение глюкокортикостероидов только на этапе мультиорганного поражения. На начальных этапах заболевания, когда выявляется высокое содержание эозинофилов в крови и отсутствуют признаки поражения сердца, легких, нервной системы, кожных покровов, рекомендуется ограничиться только наблюдением за больными. Терапия глюкокортикостероидами дополняется назначением циклоспорина, интерферона- $\alpha$  в тех случаях, когда в клинической картине появляются признаки мультиорганной патологии и низкой эффективности преднизолона.

Прогноз значительно улучшился за последние годы, 10-летняя выживаемость составляет 70%.

### **Паразитарная эозинофильная пневмония**

Паразитарная эозинофильная пневмония (ЭП) возникает при заражении человека паразитами, особенно нематодами (круглые черви), которые могут быть обнаружены при биопсии легкого. Инвазия паразита представляет главную причину ЭП в мире.

**Тропическая легочная эозинофилия** возникает при заражении филяриями *Wuchereria bancrofti* и *Brugia malayi*. Люди заражаются личинками, откладываемыми москитами в коже. Личинки первой стадии или микрофилярии циркулируют в кровотоке и развиваются в течение 6-12 месяцев в зрелых червей, которые гнездятся в лимфатических сосудах.

**Клиника.** Постепенно появляются сухой кашель, одышка и свистящее дыхание, особенно выраженные по ночам, а также недомогание, потеря аппетита и похудание. Заболевают обычно лица в возрасте 20-40 лет, мужчины болеют в 4 раза чаще, чем женщины. При обострении в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы. У детей, в отличие от взрослых, часто увеличиваются лимфоузлы и печень.

**Лабораторные и инструментальные методы исследования.** В течение нескольких недель сохраняется выраженная эозинофилия – абсолютное число эозинофилов составляет более  $3000 \text{ мкл}^{-1}$ , относительное – более 20-50%. Уровень IgE в сыворотке превышает 1000 МЕ/мл. В сыворотке и жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, выявляются антитела к филяриям. В ткани легкого обнаруживаются микрофилярии, в крови они отсутствуют. На рентгенограммах грудной клетки видно усиление легочного рисунка и множественные очаговые тени 1-3 мм в диаметре. При исследовании функции внешнего дыхания выявляются рестриктивные нарушения и снижение диффузионной способности легких, а у 25-30% больных – и обструктивные нарушения дыхания. При биопсии легкого выявляется картина бронхопневмонии с эозинофильными инфильтратами, в интерстициальной ткани обнаруживаются гранулемы с некрозом в центре, в некоторых из них – погибшие микрофилярии.

**Диагностика.** Диагноз у больных, долгое время находивших-

ся в районах с широким распространением филяриозов, ставится на основании клинической картины. Важную роль в диагностике заболевания играют характерные рентгенологические изменения, выраженная эозинофилия и повышение уровня IgE в сыворотке. Быстрое улучшение при лечении антигельминтными средствами подтверждает диагноз тропической легочной эозинофилии. Высокий титр антител к филяриям – характерный, но не патогномоничный признак данного заболевания.

**Лечение и прогноз.** Назначают диэтилкарбамазин 6 мг/кг/сут внутрь в 3 приема в течение 3 недель. Эффект, как правило, наступает быстро и проявляется значительным улучшением функции внешнего дыхания. У 10-20% больных лечение малоэффективно. При рецидивах заболевания диэтилкарбамазин назначают повторно. У части больных, несмотря на лечение, заболевание прогрессирует и приводит к пневмосклерозу.

Наиболее часто эозинофильная пневмония вызывается такими паразитами, как *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Uncinaria*. Личинки этих паразитов током крови могут доставляться в дыхательные пути, а затем, в конечном счете, в желудочно-кишечный тракт. У больных часто появляются сухой непродуктивный кашель, хрипы в грудной клетке, по большей части в ее верхних отделах, ощущение легкой боли в области трахеи, что связывают с раздражением ее слизистой при прохождении личинок аскарид или других паразитов. Мокрота носит вязкий характер и может иметь легкий кровянистый оттенок. При рентгенографии легких выявляются инфильтраты округлой или овальной формы от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров в обоих легочных полях. Эти инфильтраты сопровождаются увеличением числа эозинофилов в периферической крови до 10%. Инфильтраты держатся несколько недель, могут мигрировать по легочным полям и самостоятельно разрешиться, не оставив рубцовых изменений в легочной ткани.

Рекомендуется проводить исследование мокроты и кала на предмет обнаружения личинок паразитов. В мокроте обнаруживается повышенное содержание эозинофилов и продуктов их деградации – кристаллов Шарко-Лейдена. Диагностическое значение приобретает также повышение уровня IgE, как правило, выше 1000 единиц. Обнаружение такого высокого уровня IgE всегда побуждает исключать паразитарное или же грибковое заболевание. Гипер-

эозинофилия и гипериммуноглобулинемия (IgE) являются реакциями, направленными на элиминацию паразитов из организма. Эозинофилы секретируют такие пептиды, как эозинофильная пероксидаза, катионный протеин, большой основной белок, а также перекись водорода и другие биологически активные субстанции. Возрастает поляризация ТН-2 клеток, что приводит к повышенной секреции ИЛ-5 и продукции IgE.

Патогенетические механизмы объясняют основные клинические проявления простой эозинофильной пневмонии. Так, становится понятным, почему появляется кашель, мокрота, хрипы в грудной клетке, гиперэозинофилия крови и мокроты, гипериммуноглобулинемия IgE, летучий характер эозинофильных инфильтратов.

Другие формы легочной патологии обусловлены инвазией паразитов непосредственно в легочную ткань, чем объясняют продолжительные клинические проявления эозинофильных инфильтратов. К такой форме паразитарной патологии относится **парагонимоз** (*Paragonimus westermani*, род нематод). Взрослые особи мигрируют через стенку кишки и диафрагмы в легочную ткань, индуцируя воспалительную реакцию. Исходом воспалительного процесса в легких является образование фиброзных участков, содержащих один-два гельминта. Фиброзные узлы могут сливаться, образуя участки кистозного перерождения легочной ткани. Особенностью клинической картины при парагонимозе является вовлечение в патологический процесс плевральной полости. Экссудат плевральной полости и инфильтрированная легочная ткань содержат преимущественно эозинофилы. Мокрота приобретает шоколадный оттенок, в ней часто присутствуют прожилки крови. Высокое содержание эозинофилов в крови наблюдается в начале заболевания, однако при хронических формах оно может быть в пределах нормальных величин. Главные причины паразитарных ЭП и результаты диагностических исследований представлены в табл. 1.

Таким образом, паразитарная эозинофильная пневмония характеризуется минимальными проявлениями бронхолегочного синдрома, гиперэозинофилией, гипергаммаглобулинемией IgE и летучими легочными инфильтратами. Прогноз благоприятен; как правило, не требуется назначения глюкокортикостероидов, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов. Бесспорно, у

данной категории больных необходимо проводить дегельминтизацию.

**Таблица 1. Главные причины паразитарных ЭП и результаты диагностических исследований**

Паразиты	Паразиты в кале	Сыворотка
Пациенты, которые не жили в тропических и субтропических областях <i>Toxocara canis</i> <i>Ascaris lumbricoides</i>	— +++(*)	+++ ±
Пациенты, которые жили в тропических и субтропических областях <i>Wuchereria bancrofti</i> , <i>Brugia malayi</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Ancylostoma brasiliense</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> и <i>Necator americanus</i> <i>Schistosoma haematobium</i> , <i>S. mansoni</i>	— +++ (&) +++ -/+ +++ (@)	+++ (#) ± + ++

\* Только спустя 3 месяца после легочных проявлений личинки могут быть найдены в мокроте, желудочном содержимом.

# Микрофилярии могут быть иногда найдены случайно.

& Личинки могут быть найдены в мокроте и бронхиальном смыве.

@ Паразиты могут быть найдены в моче и соскобе из прямой кишки.

## **Бронхоцентрическая гранулема**

Особый вариант поражения легких, который был впервые описан при аспергиллезе, получил название «бронхоцентрическая гранулема». Она формируется в дистальном отделе дыхательных путей, выступая в просвет бронхиол, и относится к гранулематозному типу воспалительной реакции. Образование гранулемы возникает в ответ на антигенное раздражение, и *Aspergillus fumigatus* является одним из таких антигенов. Бронхиальная астма достаточно часто наблюдается среди больных с этим типом воспалительной реакции легочной ткани, однако не относится к числу обязательных клинических синдромов. Гранулема является причиной развития необратимой обструкции дыхательных путей мелкого калибра. Вентиляционная функция легких плохо восстанавливается при назначении бронхорасширяющих препаратов.

Диагностика бронхоцентрической гранулемы построена на биопсии легких. Гранулема центрирована по внутренней поверхности бронхиолы. Среди клеточного состава, который формирует гранулему, выделяют гистиоциты, эозинофилы и многоядерные гигантские клетки. Для этого типа воспалительной реакции не характерно поражение сосудов (васкулит); локализация гранулемы вокруг бронхиол более типична для ревматоидного легкого, туберкулеза и грибкового заболевания дыхательных путей.

### **Эозинофильные пневмонии вследствие использования препаратов, токсических агентов и радиационной терапии**

**Лекарственные ЛЭ** – самая распространенная форма эозинофильных реакций. Они проявляются эозинофилией крови в сочетании с различными поражениями паренхимы легких. Чаще всего это облаковидные инфильтраты, но могут быть и признаки интерстициальной инфильтрации.

Все препараты, принятые в течение недель или месяцев, предшествующих клиническому синдрому ЭП, должны быть тщательно исследованы, включая наркотические препараты (кокаин или героин). Ранее сообщалось, что более 80 препаратов, которые применялись в комбинации, способны вызвать ЛЭ. При дальнейшем изучении причинная связь не была установлена для многих из

них, таким образом ограничивая их до 20 препаратов, которые могут определенно рассматриваться как причина ЭП.

### **Лекарственные препараты, прием которых может привести к возникновению эозинофильной пневмонии**

Нитрофураны  
Фенитоин  
Пенициллин  
Ампициллин  
Ацетилсалициловая кислота  
Карбамазепин  
Каптоприл  
Диклофенак  
Ибупрофен  
Сулиндак  
Фенилбутазон  
Напроксен  
Этамбутол  
Парааминосалициловая кислота  
Ацетаминофен  
Ранитидин  
Колониестимулирующий фактор гранулоцитов моноцитов  
Сульфаниламиды  
Бисептол  
Пироксикам

Из представленных лекарств многие – нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, нитрофураны. Чем чаще применяется лекарственный препарат (ЛП), тем больше вероятность формирования аллергии к нему. Особое отношение должно быть к ЛП так называемой «поддерживающей терапии», используемой при многих хронических заболеваниях.

**Клиника ЛЭ** лекарственной природы может варьировать от полного отсутствия симптомов до бронхообструктивного синдрома и тяжелых жизнеугрожающих системных мультиорганных реакций. Довольно часто побочные реакции на лекарственные препараты не ограничиваются только респираторной системой, а распространяются на кожу, пищеварительную, мочевыделительную, нервную



системы. ЛП могут индуцировать самые разнообразные синдромы – в настоящее время описано более 400 вариантов. Вариабельность клинических проявлений лекарственной непереносимости зависит от индивидуальных особенностей больного, фармакокинетики и метаболизма ЛП, а также исходного заболевания.

К системным реакциям, вызванным ЛП, относится **DRESS-синдром** (drug reaction with eosinophilia and systemic syndroms – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами) – жизнеугрожающая системная мультиорганный реакция, проявляющаяся высыпаниями, лихорадкой, лимфаденопатией, лейкоцитозом с эозинофилией, гепатитом, а также вовлечением других органов, включающих легкие.

Данный синдром, описанный в 1938 г. Merrit и Puthman при лечении эпилепсии фенитоином, в последующем имел различные названия, в том числе «лекарственная псевдолимфома». Исследователи, занимающиеся проблемой DRESS-синдрома, не считают его редким, но отмечают гиподиагностику в связи с нетипичными клиническими проявлениями (симптомокомплекс, сходный с инфекционными заболеваниями) и эволюцией заболевания, существенно отличающейся от обычных закономерностей лекарственной гиперчувствительности. Клинические проявления после начала терапии «виновным» препаратом развиваются медленно и после отмены лекарства симптомы в ближайшие дни парадоксально нарастают. Также наблюдается труднообъяснимая широкая перекрестная реактивность лекарств различной химической структуры.

DRESS-синдром возникает в любом возрасте (от 3 до 84 лет), одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин. Частота его развития не возрастает у лиц с личным и семейным анамнезом атопии, а показатели смертности составляют 10-20%.

Наибольшая информация о частоте развития DRESS-синдрома представлена в отношении фенитоина (от 1:1000 до 1:10 000) и карбамазепина (1:3000), но, кроме этих препаратов, в список установленных лекарственных причин входят дапсон, фенобарбитал, ламотриджин, аллопуринол, сульфасалазин, ко-тримоксазол, мексикетин, миноциклин, невирапин, абакавир. При этом перечень лекарств, индуцирующих развитие DRESS-синдрома, расширяется, и к вероятным этиологическим факторам отнесены ацетилсалициловая кислота, доксициклин, цефтриаксон, цефексим, этамбутол.

Иммунологические механизмы гиперчувствительности, лежащие в основе DRESS-синдрома, относят к Т-опосредованной лекарственной реакции (IV тип в соответствии с классификацией Р. Gell и R. Coombs), отличительной особенностью которой является эффекторная роль эозинофилов. Принципиальным отличием данного синдрома от других видов лекарственной гиперчувствительности является участие в патогенезе вирусной инфекции. Получены доказательства важной роли в развитии DRESS-синдрома герпетических вирусов 6-го и 7-го типов (HHV6 и HHV7), а также, возможно, вируса Эпштейна-Барра (EBV) и цитомегаловируса (CMV). Предполагается, что длительное применение определенных лекарств приводит к активации Т-лимфоцитов и «пробуждению» в них латентных вирусов, размножение которых стимулирует как вирусспецифический Т-клеточный иммунитет, так и экспансию Т-клеток, участвующих в реакциях лекарственной гиперчувствительности («феномен двойной опасности»). При этом гиперактивация противовирусного иммунитета и «цитокиновая буря» поддерживают или даже усиливают выраженность симптомов болезни, несмотря на отмену подозреваемого препарата. Назначение лекарства другой химической структуры в отличие от классических законов лекарственной аллергии не приводит к исчезновению проявлений лекарственной гиперчувствительности, так как гиперактивация иммунной системы сохраняется под влиянием продолжающейся репликации вирусов. Этой гипотезой объясняют прогрессирование клинических проявлений после отмены подозреваемого лекарства, а также множественную гиперчувствительность к препаратам разной структуры. Следует отметить, что подобные изменения происходят при назначении только некоторых препаратов и далеко не у всех пациентов, что связывают с генетическими особенностями у этих больных.

Клинические проявления при первичном назначении препарата возникают в интервале от 3 недель до 3 месяцев. Если лекарство вводится повторно и больной к нему уже сенсibilизирован, то клинические симптомы возникают через 2 недели. Первым симптомом DRESS-синдрома обычно является лихорадка от 38° до 40°С, к которой присоединяется экзантема, что часто заставляет врача предполагать инфекционную причину болезни. Высыпания вначале локализуются на лице, верхней половине туловища и верхних конечностях, затем вовлекаются нижние конечности. Может

развиться периорбитальный отек или отек лица с мельчайшими пустулами, напоминающими острый экзантематозный пустулез. Одним из ранних симптомов является генерализованная лимфаденопатия, реже отмечается увеличение шейных лимфоузлов. При DRESS-синдроме поражение слизистых не характерно, что отличает его от синдрома Стивенса – Джонсона. В раннем периоде болезни часто обнаруживается двустороннее увеличение слюнных желез, что нередко наводит на ложный диагноз паротита. Типичным является вовлечение в патологический процесс печени и селезенки, изменения которых также сохраняются длительное время или даже прогрессируют после отмены «виновного» лекарства. Развитие тяжелого гепатита с желтухой увеличивает риск смерти, хотя чаще встречается безжелтушная форма. Могут поражаться почки с развитием интерстициального нефрита, гранулематозного некротизирующего ангиита и острой почечной недостаточности.

Для поражения легких характерно развитие эозинофильных пневмоний, протекающих в двух клинических вариантах. Первый из них проявляется острым респираторным дистресс-синдромом с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне полиорганных нарушений. При рентгенологическом исследовании обнаруживают диффузные альвеолярные и интерстициальные инфильтраты. Вторым вариантом эозинофильных пневмоний отличается подострым развитием, более постепенным прогрессированием кашля и одышки. Рентгенологическое исследование выявляет неоднородную очаговую инфильтрацию.

В периферической крови отмечается выраженный лейкоцитоз (иногда до степени лейкемоидной реакции) с атипичными лимфоцитами и эозинофилией различной выраженности. В случаях лейкемоидной реакции значительно увеличивается количество CD4 или CD8 Т-лимфоцитов. Типична эозинофилия мокроты и жидкости БАЛ.

Смертность, достигающая 20%, зависит главным образом от выраженности поражения печени, почек и легких.

### **Диагностические критерии DRESS-синдрома**

1. Пятнисто-папулезные высыпания, появляющиеся через 3 недели и более от начала лечения препаратом, предполагаемым в качестве причины.
2. Сохранение клинических симптомов после отмены препарата.

3. Лихорадка выше 38°C.
4. Патология печени (АЛТ >100 ед/л).
5. Отклонение хотя бы одного из перечисленных гематологических показателей:
  - а) лейкоцитоз  $>11 \times 10^9/\text{л}$ ;
  - б) типичные лимфоциты (АЛ) >5% (АЛ характеризуются дисплазией ядра и увеличением цитоплазмы, что делает их сходными с моноцитами). В норме АЛ в периферической крови не превышают 5%;
  - в) эозинофилия  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ .
6. Лимфоаденопатия.
7. Реактивация вируса герпеса 6-типа, который диагностируется спустя 2-3 недели от начала высыпаний. Реактивация определяется по наличию вирусной ДНК в очагах поражения кожи и специфических IgG к вирусу герпеса в сыворотке крови.

*Дифференциальный диагноз* в дебюте DRESS-синдрома проводится с вирусными и бактериальными заболеваниями (инфекционным мононуклеозом, корью, краснухой, инфекциями, вызванными энтеровирусами, аденовирусами, герпесвирусами, острой лихорадочной фазой ВИЧ, скарлатиной и др.), различными проявлениями лекарственной гиперчувствительности (сывороточной болезнью и сывороточноподобным синдромом, многоформной экссудативной эритемой, синдромом Стивенса – Джонсона, лекарственной эритродермией), реакцией «трансплантат против хозяина». При развитии полиорганной симптоматики и высокой эозинофилии крови необходимо дифференцировать с идиопатическим гиперэозинофильным синдромом, васкулитом Чардж-Стросса, лимфомой.

**Лечение** зависит от тяжести синдрома лекарственной ЛЭ. При простой эозинофильной пневмонии достаточно отменить причинный ЛП. При формировании тяжелого поражения с выраженной бронхиальной обструкцией и/или дыхательной недостаточностью применяют большие дозы ГКС в сочетании с симптоматической терапией.

Лечение DRESS-синдрома предполагает отмену причинно-значимого препарата и назначение системных ГКС (преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут). ГКС терапия позволяет добиться быстрого улучшения в состоянии пациента, однако реактивация герпесвирусов при DRESS-синдроме диктует необходимость ограничить длитель-

ность лечения высокими дозами ГКС для уменьшения риска иммуносупрессии. При улучшении состояния рекомендуется постепенное снижение дозы ГКС. Проводится мониторинг возможной активации вирусов герпеса 6-го и 7-го типов, Эпштейна-Барра и цитомегаловируса. У ВИЧ-инфицированных больных с DRESS-синдромом ГКС терапия может приводить к активации микобактерий туберкулеза, вирусов гепатита В и С, опоясывающего герпеса, оппортунистической инфекции.

При недостаточной эффективности ГКС дополнительно применяют пульс-терапию внутривенным введением IgG, плазмаферез или их сочетание. Рекомендуемая доза IgG составляет 1-2 г на 1 кг массы тела и вводится однократно. При этом продолжительность инфузии зависит от дозы препарата: 1 г/кг вводится в течение 12-24 часов, при дозе 2 г/кг время инфузии увеличивается до 48-72 часов. Плазмаферез проводится в два сеанса в течение двух последовательных дней. Во время каждого из сеансов удаляется по 2 л плазмы с замещением ее донорской свежезамороженной плазмой.

*Специфическая алергологическая диагностика и профилактика ЛЭ, вызванных лекарственными препаратами.* Выявление причинно-значимой связи развития ЛЭ с лекарствами основывается главным образом на данных тщательно собранного анамнеза. После отмены «виновного» препарата при изолированных ЛЭ наблюдается достаточно быстрая положительная динамика. Кожные тесты для специфической диагностики лекарственной природы ЛЭ не применяются. Используют иммунологические тесты – определение антител и сенсibilизированных клеток к конкретным ЛП.

При развитии DRESS-синдрома, если одновременно применялись несколько лекарств и одно из них (или некоторые) является жизненно необходимым для пациента, рекомендуют тест реакции бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) с подозреваемыми препаратами. По данным исследований последних лет, для DRESS-синдрома характерна высокая информативность РБТЛ при проведении теста через 5-7 недель после появления экзантемы. В частности, для карбамазепина и ламотриджина чувствительность и специфичность составляют 97% и 100% соответственно. Провокационные пробы при DRESS-синдроме, так же как и при ЛЭ, вызванных лекарствами, не рекомендуются.

Основным законом профилактики лекарственных ЛЭ является ограничение числа одновременно назначаемых больному ЛП, по-

скольку полипрагмазия – фактор риска лекарственной непереносимости. Следует назначать лекарственные препараты по строгим показаниям и тщательно анализировать возможные перекрестные аллергенные свойства различных препаратов. При необходимости продолжения лечения (например, при эпилепсии или ВИЧ-инфекции) какими-либо другими лекарственными средствами, также входящими в перечень возможных причин DRESS-синдрома, перед началом их применения проводят РБТЛ и выбирают наименее реактогенное средство.

### **Воздействие токсинов**

В течение последних 30 лет произошли две большие эпидемии. В 1981 г. в Испании была зарегистрирована вспышка так называемого синдрома токсического масла. Источником эпидемии явилось употребление в пищу предназначенного для промышленных целей рапсового масла, которое было маркировано как оливковое. Заболело около 20 тысяч человек, смертность составила более 1,5%. На ранней стадии заболевание проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20 000 клеток/мкл, на более поздней стадии – отеками конечностей, склеро-дермоподобными изменениями кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами.

Синдром эозинофилии–миалгии описан впервые в 1989 г. у больных, длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства (в настоящее время L-триптофан не выпускается). У больных наряду с генерализованной миалгией и эозинофилией более 1000 клеток/мкл отмечалось поражение легких, проявлявшееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании обнаруживали двусторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Отмена препарата и лечение ГКС приводили к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии–миалгии и нормализации уровня эозинофилов.

### **Воздействие радиационной терапии**

Хроническая ЭП была описана после радиационной терапии по поводу рака молочной железы у женщин. У всех больных в

анамнезе была астма и/или аллергия. Все пациентки имели симптомы ЭП, при этом у них развивалась одышка и кашель в течение 1-10 месяцев после завершения радиационной терапии (в среднем 3,5 месяца).

Рентгенограмма грудной клетки показала легочные инфильтраты, односторонние и ограниченные облученным легким или двусторонние, мигрирующие в некоторых случаях. Причинная взаимосвязь между лучевой терапией и ЭП была подтверждена первым появлением затемнения в легких в тех участках, которые подвергались облучению. Все пациентки имели эозинофилию крови  $> 1,0 \times 10^9/\text{л}$  и/или эозинофилию 40% или выше в дифференциальных клетках БАЛ. Тщательный поиск не выявил паразитарной инфекции или применение лекарств, которые могли вызвать эозинофильную пневмонию.

Пероральное лечение кортикостероидами дает быстрое клиническое и рентгенологическое восстановление без осложнений у всех больных, но рецидивы могут произойти после прекращения лечения.

### **Аллергический бронхолегочный аспергиллез**

Аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) – неинвазивная форма аспергиллеза, развивающаяся у больных бронхиальной астмой вследствие аллергической реакции на антиген *Aspergillus fumigatus*, проявляющаяся формированием легочных эозинофильных инфильтратов, приводящих к образованию проксимальных бронхоэктазов.

**Распространенность.** Впервые классическое описание АБЛА сделано К.Хинсоном (Hinson K.W.F.) с соавт. в 1952 г. у больных с нестабильным течением бронхиальной астмы и рецидивирующей лихорадкой. С тех пор выявление случаев АБЛА возрастает с каждым годом во всех странах. Ряд зарубежных авторов считает, что во всех случаях эозинофильных инфильтратов у больных БА в первую очередь нужно думать об АБЛА. Нет сведений о распространенности АБЛА в общей популяции. Частота выявления АБЛА среди больных бронхиальной астмой значительно колеблется (табл. 2). По выборочным данным в 90% случаев он возникает у больных атопической БА. АБЛА отмечают в 1-6% всех случаев БА. Данные по США – в 3-5%. Значительно чаще АБЛА встречается в Индии –

до 16%. Уровень заболеваемости в Москве и Санкт-Петербурге – 3,6% всех больных БА, а у тяжелых и леченных системными глюкокортикостероидами – 29%. Широкое распространение АБЛА и опасность развивающихся деструктивных изменений диктуют необходимость исключения АБЛА у каждого больного БА.

**Таблица 2. Частота выявления АБЛА у пациентов с БА**

Год	Автор (страна)	Выборка	Частота в %
1968	A.H. Henderson et al. (Великобритания)	46 пациентов с БА пульмонологического отделения	11-22
1981	J.E. Basich et al. (США)	42 амбулаторных пациента со стероидозависимой БА	7-14
1985	A.Chetty et al. (Индия)	107 амбулаторных детей с персистирующей БА	15
1988	P.A. Greenberger, R. Patterson (США)	531 амбулаторный пациент с БА и положительными кожными пробами к грибам рода <i>Aspergillus</i>	6
1991	H.J.Schwartz, P.A. Greenberger (США)	100 амбулаторных пациентов с БА и положительными кожными пробами к грибам рода <i>Aspergillus</i>	28
2000	R. Kumar, S.N.Gaur (Индия)	200 пациентов с БА, периодически получающие системные ГКС	16
2007	V. Maurya et al. (Индия)	105 пациентов с БА	7,8
2005	А.В. Кулешов (Россия)	180 пациентов с БА в пульмонологическом стационаре	3,6

**Этиология.** Существует более 150 видов плесневых грибов рода *Aspergillus*. *Aspergillus fumigatus* (A.f.) является причиной АБЛА



более чем в 80% случаев, хотя этиологическими факторами могут служить и другие виды, например, *A. niger*, *A. flavus*, *A. terreus*. Плесневые грибы широко распространены в природе, в большинстве своем являются сапрофитами. Их основная среда обитания – сгнившие органические массы, влажные помещения, болотистые местности, самая верхняя часть перегноя, где происходит развитие грибов. Рост грибов в жилых помещениях наблюдается прежде всего в местах протечек, в цветочных горшках, в местах хранения продуктов, на заплесневелых продуктах (хлеб, овощи), на занавесках в душевой, в старой мебельной обивке, в подушках, в контейнерах для мусора, на других органических субстратах (шерсть, кожа, ткани, текстиль). Грибы *Aspergillus* находят в пакетиках чая, порошке черного перца, кофе, на фруктах, кондитерских изделиях, в сыре, консервированном мясе. Этиологический фактор необходимо учитывать для профилактики рецидивов заболеваний, вызываемых грибами. В цикле развития грибов есть стадия спорообразования, и именно в этой стадии грибы проникают в респираторный тракт при ингаляции спор из окружающей среды. Наиболее активно грибы размножаются осенью и зимой. Споры *A.f.* имеют размеры от 2 до 3,5 мкм, что позволяет им проникать в мелкие дыхательные пути и колонизироваться в бронхиальном секрете. *Aspergillus* термостабилен и может переносить колебания температуры от 15° до 53°C при оптимальной температуре для размножения 35°C. Гифы грибов (7-10 мкм) могут быть обнаружены при бронхоскопии даже у выздоравливающих пациентов. Тело гиф и спор (конидий) имеет рецепторы для анти-*A.f.* IgE. Аспергиллы, в частности *A. fumigatus* и *A. flavus*, образуют токсические вещества, из которых наиболее широко известен афлатоксин. *A. fumigatus* секретирует протеолитические ферменты, участвующие в развитии легочных повреждений, если гифы грибов находятся в слизистой оболочке бронхиального дерева.

В настоящее время известны три категории заболеваний, вызываемых грибами рода *Aspergillus* (Pennigton J. и соавт., 1995).

#### **1. Заболевания, связанные с гиперчувствительностью пациента:**

- бронхиальная астма с гиперчувствительностью к *Aspergillus*;
- экзогенный аллергический альвеолит;

- аллергический бронхолегочный аспергиллез (у пациентов с бронхиальной астмой, муковисцидозом).

## **2. Неинвазивный аспергиллез:**

- аспергиллома хроническая и острая у пациентов с полостями (туберкулез, саркоидоз, бронхоэктазы);
- гнойный бронхит.

## **3. Инвазивный легочный аспергиллез, развивающийся у больных с иммунодефицитом** (пациенты, принимавшие цитостатики, перенесшие трансплантацию, болеющие лейкозом, СПИДом).

Генетические и иммунные свойства организма определяют, какое именно заболевание разовьется при контакте с грибами рода *Aspergillus*.

**Патогенез.** Первая линия защиты против микроорганизмов, включая грибы, состоит в опсонизации спор грибов с последующим фагоцитозом и уничтожением системой альвеолярных макрофагов и мукоэпителиальными клетками. Респираторный тракт здоровых людей имеет достаточно значительную способность к элиминации спор грибов, и они редко проявляют патогенные свойства в этих условиях.

Колонизация дыхательных путей становится возможной вследствие повреждения легочного клиренса. АБЛА крайне редко развивается как первичная форма БА. И наоборот, развитие АБЛА у больных БА связывают с предрасполагающими условиями для колонизации дыхательных путей спорами грибов. В случае прорастания спор грибов нарушают мукоцилиарный клиренс и продуцируют ряд вирулентных факторов. К вирулентным факторам относят риботоксин Asp f1 и сериновую протеазу Asp f13, которые вызывают деградацию межклеточного матрикса, ингибируют фагоцитоз и киллинговую способность фагоцитирующих клеток (макрофагов, нейтрофилов).

Возможно, имеется и некоторая генетическая предрасположенность, связанная с врожденной особенностью системы легочного сурфактанта. Протеазы, высвобождаемые A.f., также способствуют активации эпителиальных клеток и системы врожденного иммунитета. В норме врожденная иммунная система эффективно удаляет споры всех грибов из бронхов. В случае большой нагрузки

формируется Th1-ответ без эозинофилии и IgE. Для того чтобы сформировались мицелиальный рост и последующая споруляция на фоне IgE или эозинофилии, требуется ряд условий:

- 1) иммунный дефицит со снижением числа нейтрофилов на фоне атопии;
- 2) наличие предрасполагающих факторов для удержания спор, например повышенной влажности в легких при БА;
- 3) наличие каких-либо хронических заболеваний, которые вызывают ответ иммунной системы, а также при атопии;
- 4) повышенная антигенная нагрузка, например у лиц, работающих с зараженными грибами материалами (сено, зерно, мусор), на фоне атопии.

Хроническое воспаление, инфильтрация в легких ведут к ремоделированию дыхательных путей, формированию бронхоэктазов, легочного фиброза и развитию дыхательной недостаточности.

АБЛА можно определить как хроническое воспалительное заболевание легких, обусловленное комбинированной аллергической реакцией I и III типов в ответ на постоянную экспозицию антигенов грибов рода *Aspergillus*, колонизирующих дыхательные пути. Колонизация, формирование перибронхиальных инфильтратов и, как следствие, бронхоэктазов и пневмофиброза определяют клиническую картину АБЛА.

Больные АБЛА являются атопиками и имеют генетически детерминированный Т-клеточный ответ, ведущий к повышенному синтезу и освобождению IL-4 и IL-5. Вероятно, что определяющим фактором является гиперпродукция IL-4, что обуславливает развитие иммунного ответа по TH-2-типу и гиперпродукцию IgE. Однако при наличии только этих нарушений АБЛА может и не развиваться. Пусковым механизмом формирования АБЛА, вероятно, является острая респираторная инфекция (ОРЗ, грипп, пневмония, острый бронхит), отмеченная в анамнезе у большинства больных АБЛА, и ингалирование спор грибов *Aspergillus spp.* в критическом количестве, фиксация и рост этих грибов на поврежденных участках дыхательных путей. Аспергиллы превращают C3 компонент комплемента в активированный C3a, выделяют токсичный для лимфоцитов белок, обладающий рибонуклеазной активностью и участвующий в повреждении тканей. Необходимо подчеркнуть, что у больных бронхиальной астмой, которые длительно получают или системные, или ингаляционные глюкокортикостероиды, возможна коло-

низация грибковой флоры, что связывают со сниженным иммунитетом слизистой дыхательных путей при длительном приеме стероидных препаратов. Пробки из слизистой, содержащие *Aspergillus*, вызывают обструкцию дыхательных путей с последующим ателектазом. Освобождение протеолитических ферментов грибами *A.f.* и эозинофилами может вызывать повреждение бронхиальных стенок и формирование проксимальных бронхоэктазов, которые в большинстве случаев находятся в верхних долях. В бронхоэктатических полостях, в свою очередь, могут развиваться колонии грибов, которые становятся постоянным источником антигенов. В этих местах могут формироваться инфильтраты. Присутствие бронхоэктазов в трех или более долях у пациентов с БА свидетельствует о наличии АБЛА, особенно когда они связаны с центролобулярными узлами и мукоидными сгустками. Не исключено, что для развития процесса необходима предварительная сенсибилизация. В то же время сосудистые реакции у больных АБЛА, усиление инфильтрации в легких на фоне антифунгальной терапии в острый период, нарастание титров специфических IgG к *A.f.* свидетельствуют о роли иммунных комплексов в формировании АБЛА. Именно повреждение сосудов легких иммунными комплексами является важнейшим компонентом патогенеза АБЛА. Исследования легочного кровообращения у больных АБЛА подтверждают эти предположения.

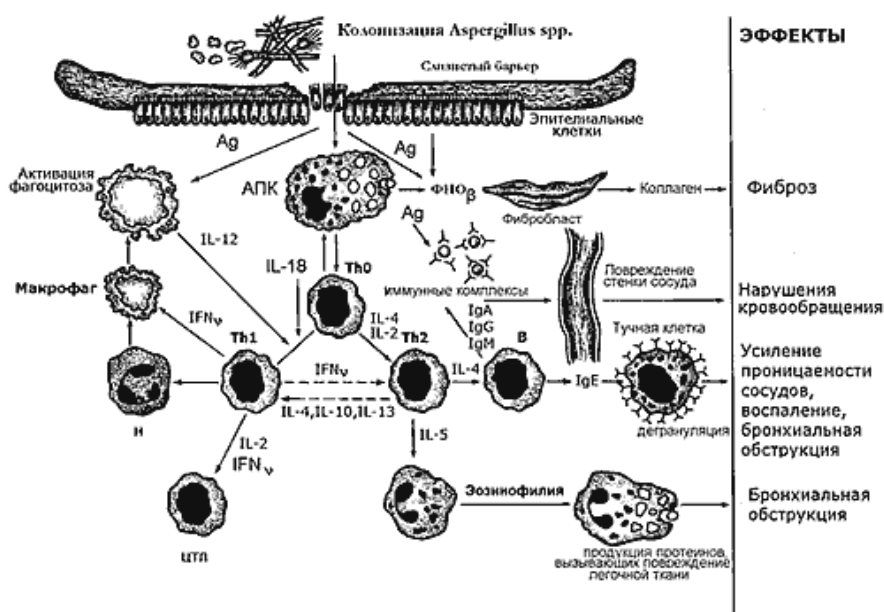


Схема. Патогенез АБЛА

С учетом имеющихся данных литературы представлена схема иммунных механизмов при АБЛА (см выше).

При развитии АБЛА уровень общего IgE и специфических IgE и IgG достигает экстремально высоких титров, что определяется постоянной антигенной стимуляцией, гуморальным и клеточным Th2-типом иммунного ответа. При обострении АБЛА высокая антигенная нагрузка является следствием роста грибов. Результатом быстрого поликлонального ответа является гиперпродукция IgG, IgA и IgM против антигенных компонентов, выделяемых микроорганизмами. Сочетание серологических показателей может быть использовано для мониторинга активности течения заболевания и различия острого периода и периода ремиссии. При исследовании лаважной жидкости получены доказательства местного синтеза специфических IgG, sIgA, IgM, IgE против A.f.

По мнению некоторых авторов, изменение уровня специфического IgA к A.f. может быть использовано для мониторинга активности процесса в большей степени, нежели IgG к A.f. Обычно у больных АБЛА определяют специфические IgE не только к A.f., но и к другим ингалируемым антигенам. Выявлена взаимосвязь АБЛА с сублокусами HLA-DR2 и HLA-DR5. Многими авторами отмечена повышенная встречаемость АБЛА у больных муковисцидозом. При исследовании больных муковисцидозом, у которых развился АБЛА, и случаев семейного развития АБЛА P.W. Miller с соавт. обнаружили, что ген, регулирующий трансмембранную регуляцию при муковисцидозе, играет этиологическую роль в формировании АБЛА. Эти данные подтверждают мнение о генетической предрасположенности к развитию АБЛА.

Таким образом, в развитии патологических реакций при АБЛА в бронхах и интерстиции легочной ткани принимают участие как иммунные, так и неиммунные механизмы, прямо или косвенно вовлекающиеся в развитие деструктивных процессов в легких.

**Гистологическое исследование.** Повреждение при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе обусловлено как аллергическими реакциями, так и действием протеаз возбудителя. Возбудитель обнаруживается только в просвете бронхов, он не проникает в паренхиму легкого. Возможна массивная инфильтрация стенки бронхов эозинофилами, лимфоцитами и моноцитами с образованием гранулем. В этом случае бронхи обычно сильно повреждены. Гистологическая картина легочной ткани при АБЛА характеризу-

ется бронхиолитом, развитием эозинофильной пневмонии, бронхоцентрической гранулемы и формированием слизистых пробок, которые обтурируют просвет дыхательных путей.

**Клиническая картина.** АБЛА наблюдают у пациентов разных возрастных групп. Характерна триада симптомов: атопическая БА, рецидивирующие инфильтраты легких и гиперэозинофилия. Заболевание протекает с обострениями, которые обычно возникают зимой, и ремиссиями. Обострения проявляются лихорадкой (повышение температуры тела от субфебрильных до фебрильных цифр), кашлем с отделением слизисто-гнойной мокроты и золотисто-коричневых пробок, содержащих гифы грибов, иногда с примесью крови. Отмечаются боли в грудной клетке, выраженная общая слабость, недомогание, потливость преимущественно в ночное время суток. Симптомы астмы, как правило, усиливаются. При осмотре отмечается бледность кожных покровов. Примерно в половине случаев, чаще в верхних отделах легких, выявляются участки притупления перкуторного звука, выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы, иногда крепитация. Если инфильтраты расположены по периферии легкого, возможно развитие плеврита, приводящего к ограничению подвижности грудной клетки при вдохе, и появление шума трения плевры. Однако клинические проявления АБЛА не всегда укладываются в классические схемы. Так, описаны формы АБЛА без приступов удушья, а также у больных с нормальными рентгенограммами легких. Проникновение грибов *A.f.* в придаточные пазухи носа может явиться причиной аллергического аспергиллезного синусита. Оба заболевания АБЛА и аллергический аспергиллезный синусит могут быть связаны в синдром, названный «синобронхиальный аллергический аспергиллез».

П.А. Гринбергер (Greenberger P.A., 1986) с соавт. выделили 5 стадий течения АБЛА (табл. 3). Эти стадии не соответствуют фазам развития заболевания и выделены в целях облегчения диагностики и определения тактики терапии, что в свою очередь позволяет в значительной степени предотвратить деструктивные процессы в легких.

**Таблица 3. Стадии аллергического бронхолегочного аспергиллеза**

Стадия	Об- щий IgE	Пре- ципи- тины	Эози- ноф. кро- ви	Рентген гр. клетки	IgE- A.f.	IgG- A.f
I (острая)	+++	+	+	+	+	+
II (ремиссия)	+	±	-	-	±	±
III (обострение)	+++	+	+	+	+	+
IV (гормонозави- симая астма)	++	±	±	±	±	±
V (фиброзная)	+	±	-	+	±	±

Практическая значимость выделения стадий АБЛА заключается в том, что наглядно показана зависимость лабораторных критериев диагноза от стадии заболевания и проводимого лечения.

I стадия (острая) – характеризуется классическим, остро развивающимся бронхообструктивным синдромом. Заболевание начинается с одышки, лихорадки, присоединяется кашель с мокротой, постепенно нарастают явления интоксикации. Иногда может проявляться status astmaticus. В этой стадии наиболее значительны подъем уровня IgE >1500 нг/мл и эозинофилия крови 1000 мм<sup>3</sup>. Выявляется легочная инфильтрация на рентгенограммах. Применение преднизолона в этой стадии позволяет успешно контролировать течение астмы. Эозинофилия крови снижается к концу 6-й недели в 35% случаев. Ингаляция глюкокортикостероидов может быть рекомендована для контроля астмы, доза ингаляционных препаратов назначается с учетом тяжести течения астмы.

II стадия (ремиссия) – пациентов, у которых отсутствуют регионарные инфильтраты в легких в течение 6 месяцев, можно считать находящимися в ремиссии. У таких пациентов астма поддается хорошему контролю. Уровень IgE = 160-300 нг/мл (незначительно выше нормы). Количество эозинофилов в крови в норме.

III стадия (обострение) – характеризуется появлением симптомов, свойственных острой стадии. У пациентов изменения на

рентгенограмме легких в 100% случаев сочетаются с повышением уровня общего IgE в отсутствие других причин. В этот период появляются выраженная одышка, лихорадка, боли в мышцах, продуктивный кашель. В таких случаях инфильтраты также хорошо реагируют на применение преднизолона, как и в I стадии. Некоторым пациентам доза преднизолона не может быть уменьшена, так как это приведет к обострению бронхиальной астмы.

IV стадия (гормонозависимая астма) – болезнь обостряется при попытке уменьшить дозу кортикостероидов. При этом варианте снижения уровня IgE до нормальных значений не отмечается. На рентгенографии грудной клетки часто выявляются бронхоэктазы.

V стадия (фиброза) – при правильно подобранной терапии наступает очень редко. Эта стадия характеризуется необратимыми склеротическими и рестриктивными нарушениями легочной функции и рубцово-фибротическими изменениями легких на рентгенограмме грудной клетки. В клинической картине заболевания преобладают прогрессирующие явления дыхательной недостаточности, проявляющиеся цианозом, обильным выделением мокроты и артериальной гипоксемией. При этом у больных формируется хроническое легочное сердце, остеодистрофия концевых фаланг костей, приобретающих форму «барабанных палочек». Содержание общего IgE в сыворотке может быть в пределах нормы или повышенным, иногда обнаруживаются специфические IgE и IgG антитела.

#### **Диагностические критерии АБЛА:**

- бронхиальная астма;
- высокая эозинофилия периферической крови ( $1000/\text{мм}^3$ );
- высокий уровень общего IgE – более 1000 нг/мл (ИФА-метод);
- персистирующие инфильтраты в легких, наличие проксимальных или центральных бронхоэктазов, определяемых посредством компьютерной томографии;
- значительный уровень специфических анти-A.f. IgG и IgE (ИФА-метод);
- положительные prick-тесты и внутрикожные тесты с грибковым аллергеном A.f.;
- наличие роста грибов A.f на питательных средах.

На сегодняшний день целесообразно разделение больных на группы по наличию или отсутствию бронхоэктазов. Пациенты с проксимальными бронхоэктазами могут быть отнесены к группе



больных АБЛА с центральными бронхоэктазами – АБЛА-Ц. Больные, у которых нет бронхоэктазов, но имеются другие вышеперечисленные диагностические критерии, относятся к группе с серопозитивным АБЛА (АБЛА-С).

**Рентгенологическая картина.** Рентгенографические изменения могут носить транзиторный характер или выявляться как постоянный признак АБЛА. Транзиторные находки могут «рассасываться» под влиянием терапии глюкокортикостероидами или спонтанно; по-видимому, они вызваны инфильтрацией паренхимы слизистыми пробками или скоплениями секрета в поврежденных бронхах. К ним относят:

- инфильтраты рядом с грудным протоком, имитирующие аденопатию;
- воздушно-жидкостные уровни в расширенных проксимальных бронхах;
- одно- или двусторонние массивные уплотнения легочной ткани;
- рентгеноконтрастные инфильтраты;
- затемнения, возникающие в результате обтурации поврежденного бронха слизью, по форме напоминающие выдавленную из тюбика зубную пасту;
- тени заполненных слизью дистальных бронхов в форме пальцев перчатки;
- тени в виде трамвайной линии, когда две тонкие параллельные линии отходят от ворот легкого; расстояние между этими линиями соответствует диаметру неповрежденного бронха этого уровня. Такие тени свидетельствуют об отеке стенки бронха.

Постоянный признак АБЛА – проксимальные бронхоэктазы, образующиеся на месте инфильтратов, причем чаще в верхних долях легкого, чем они отличаются от постинфекционных бронхоэктазов негрибковой этиологии, располагающихся дистально. При повреждении крупных бронхов на рентгенограммах наблюдаются тени из параллельных линий и в виде кольца. Чаще для выявления бронхоэктазов используют компьютерную томографию с высоким разрешением со срезами толщиной 1,5 мм.

На поздних стадиях АБЛА обнаруживают полости, спавшиеся верхние доли и эмфизематозные участки. Буллезные изменения могут привести к развитию спонтанного пневмоторакса.

**Перфузионная сцинтиграфия** легких выявляет выраженные нарушения кровообращения в легких по субсегментарному типу, что позволяет предположить важную роль иммунных комплексов в патогенезе АБЛА. Существенные нарушения кровообращения отмечали также в зонах легких, где рентгенологически легочная ткань была интактна.

**Бронхоальвеолярный лаваж.** Роль бронхоскопии в диагностике АБЛА заключается главным образом в получении мокроты или бронхиальных смывов для микологического исследования, потому что каких-либо специфических изменений слизистой оболочки обнаружено не было. В бронхоальвеолярном лаваже отмечается увеличение титров специфических IgG, sIgA, IgM, IgE против A.f.

**Лабораторные исследования.** Число эозинофилов в крови превышает  $1000 \text{ мм}^3$ , уровень IgE в сыворотке – более  $1000 \text{ нг/мл}$ . В сыворотке выявляются преципитирующие IgG антитела к *Aspergillus* spp. При микроскопии мазков и в посевах мокроты более чем у 60% больных обнаруживается возбудитель заболевания. Поскольку *Aspergillus* spp. распространены повсеместно и могут случайно попасть в культуру, их выявление при однократном посеве не может служить достоверным признаком аспергиллеза. Выявление возбудителя при повторных посевах мокроты повышает их информативность. В последние годы используют определение специфического участка ДНК *Aspergillus fumigatus* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в мокроте и в крови.

**Исследование функции внешнего дыхания.** Закупорка бронхов слизистыми пробками сопровождается обратимыми obstructивными нарушениями дыхания. По мере развития пневмосклероза возникают рестриктивные нарушения дыхания, снижается диффузионная способность легких.

**Иммунологические исследования.** Кожные пробы (prick-тесты) с экстрактом из *Aspergillus* f. дают типичную реакцию по немедленному типу у всех больных АБЛА. Однако данная реакция свидетельствует о наличии IgE-обусловленной сенсibilизации, которая часто встречается у больных atopической БА без аспергиллеза и не является специфической у больных АБЛА. Для выявления IgG-обусловленной гиперчувствительности применяют метод внутрикожного тестирования. Реакция может протекать двухфазно: ранняя фаза обусловлена аллергической реакцией немедленного типа и проявляется в виде волдыря и гиперемии, поздняя проявля-

ется через 4-8 часов в виде отека, гиперемии, иногда некроза в центре. Такая реакция является характерной для III, IgG-обусловленного типа гиперчувствительности.

**Дифференциальная диагностика.** Можно выделить 3 группы заболеваний, при которых проводится дифференциальный диагноз с АБЛА (Митрофанов В.С., табл. 4).

**Таблица 4. Группы заболеваний, при которых проводится дифференциальный диагноз с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом**

Группа заболеваний	Нозологические формы
1. Хронические воспалительные заболевания дыхательных путей, при которых присутствуют грибы <i>Aspergillus</i> spp. или имеется специфический антительный ответ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический бронхит с выделением грибов <i>Aspergillus</i> spp.</li> <li>• Атопическая бронхиальная астма с аллергией к грибам <i>Aspergillus</i> spp.</li> <li>• Неаллергическая бронхиальная астма с выделением грибов <i>Aspergillus</i> spp.</li> </ul>
2. Заболевания, сходные по клинической симптоматике, в патогенезе которых роль грибов <i>Aspergillus</i> spp. не установлена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхиальная астма с наличием инфильтратов, не связанных с грибами <i>Aspergillus</i> spp.</li> <li>• Синдром Чардж-Стросса (аллергический гранулематозный ангиит)</li> </ul>

3. Другие заболевания и синдромы, роль грибов <i>Aspergillus</i> spp. в генезе которых не исключена	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Мукоидная закупорка бронхов</li> <li>• Эозинофильная пневмония</li> <li>• Бронхоцентрический гранулематоз</li> </ul>
---	---

В дифференциальной диагностике с первой группой заболеваний достаточно использования серологических критериев: высокого уровня общего IgE, выделения специфических IgG и IgE к A.f. При этом необходимо подчеркнуть, что АБЛА можно рассматривать и как вариант течения микогенной неаллергической БА. Эти данные применимы и для дифференциальной диагностики с заболеваниями, входящими во вторую и третью группы. Однако следует учитывать, что больные в этих группах могут длительное время получать терапию системными ГКС, поэтому дифференциальный диагноз в этих случаях представляет более сложную задачу. В связи с этим целесообразно использовать дополнительные методики, такие как КТ и сцинтиграфия.

**Лечение.** Основным препаратом для лечения АБЛА является таблетированная форма преднизолона. Эффект преднизолона при АБЛА может быть обусловлен подавлением интенсивности продукции мокроты, что делает условия в бронхах менее благоприятными для роста аспергилл, а также угнетением иммунного ответа на антиген *Aspergillus*.

Для I, III и IV стадий доза составляет 0,5-1 мг/кг в день в течение 2-3 недель с последующим приемом через день в течение 2-3 месяцев. В 35% случаев в первые 6 недель терапии уровень общего IgE снижается. При снижении уровня IgE на две трети от исходного дозу преднизолона начинают уменьшать (не более 10 мг за месяц) и по возможности постепенно отменяют препарат, переводя пациентов на ингаляционные ГКС для контроля за БА. Преднизолон не может быть отменен у пациентов в IV и V стадии. Больным объясняют, что необходимо применять преднизолон с целью профилактики развития бронхоэктазов и фиброза легких. Конечной целью терапии АБЛА являются стабильное течение бронхиальной астмы и профилактика рецидивов эозинофильных инфильтратов.

Для предупреждения побочного действия ГКС следует рассмотреть возможность добавки эстрогенов женщинам, назначения анаболиков, адекватной кальциевой диеты, гигиены бронхов и физической нагрузки.

Антифунгальной терапии подлежат все выявленные случаи АБЛА. Целью антифунгальной терапии при АБЛА является удаление инфекционного агента, находящегося в дыхательных путях, – постоянного источника аллергенов, что может привести к стойкой ремиссии и достижению контроля над БА.

Для успешного лечения АБЛА может быть рекомендован прием антифунгальных препаратов – итраконазола и амфотерицина Б, активных против *A.f.* Итраконазол, относящийся к классу триазолов, является современным антифунгальным средством широкого спектра действия. Доза препарата обычно составляет 200 мг/сут, принимается утром во время еды, длительность лечения – от 1 до 4 месяцев. Использование новых азолов, таких как Вориконазол, в клинической практике мало изучено и не нашло широкого применения в связи с недостатком данных и высокой стоимостью такой терапии.

Амфотерицин Б широко применяется и в настоящее время. Помимо парентерального введения из расчета 0,25-1,0 мг/кг препарата на 400 мл 5% раствора глюкозы (10-20 введений), активно применяется таблетированная форма препарата – амфоглюкамин в дозе 400 мг/сут.

R.G. Slavin et al. описали лечение 2 больных АБЛА комбинированной терапией системных ГКС и ингаляций амфотерицина Б. Терапия дала значительное улучшение, что проявилось исчезновением легочных инфильтратов, уменьшением эозинофилии, восстановлением веса, увеличением жизненной емкости легких, отсутствием выделения грибов *Aspergillus* в мокроте и преципитирующих антител.

Весьма перспективным можно считать применение липосомальной формы амфотерицина (Амбизом). Эта лекарственная форма менее токсична и более эффективна, чем амфотерицин.

Антифунгальная терапия способствует устранению воспаления, активации системы мукоцилиарного клиренса, предотвращению повторной колонизации, а значит, и новых обострений АБЛА.

Необходимо помнить, что применение антифунгальных препаратов в I или III стадии АБЛА является серьезной ошибкой с точки

зрения тактики ведения этих больных. В данном случае гибель грибов способствует выбросу антигенов и их токсическому воздействию, что ведет к активизации процесса. Косвенно это подтверждено резким нарастанием титров преципитирующих антител к A.f. Поэтому рекомендуется проводить лечение антифунгальными препаратами только в стадии ремиссии.

Методы гравитационной хирургии крови (плазмаферез) представляются перспективным для снятия обострения в тяжелых и среднетяжелых случаях АБЛА, особенно когда применение системных ГКС не дает должного результата.

Аллергенспецифическая иммунотерапия с использованием грибковых аллергенов не применяется, так как это может привести к нежелательным явлениям из-за высокой степени реактивности организма к грибковым антигенам.

Во время обострений эффективны бронходилататоры для достижения максимальной обратимости бронхиальной обструкции. Показано применение отхаркивающих средств, поскольку восстановление мукоцилиарного клиренса, уменьшение вязкости мокроты также способствуют элиминации грибов из дыхательных путей.

Перспективными для лечения больных АБЛА могут быть также все новые разработки по иммунотерапии аллергических заболеваний, заключающиеся в переводе иммунного ответа с ТН-2-типа на ТН-1-тип, такие, например, как вакцины *Mycobacterium vaccae*, способствующие выраженному синтезу интерферона-гамма; использование синтетических ДНК, воздействующих на рецепторы Т-клеток и вызывающих повышенный синтез ИЛ-12; введение анти-IgE-антител (ксолар), моноклональных антител, направленных на подавление синтеза ИЛ-4, ИЛ-5. Более эффективным оказалось введение моноклональных антител против ИЛ-4.

**Диспансерному наблюдению** подлежат все больные АБЛА, поскольку даже при самом благоприятном течении имеется риск рецидива заболевания. Лабораторный контроль за активностью микотического процесса включает исследование эозинофилии и динамику IgG к A.f., поскольку высокий уровень общего IgE и специфические IgE к A.f. сохраняются в течение длительного времени. Некоторое снижение общего IgE в ходе терапии АБЛА может быть обусловлено проведением терапии системными ГКС, оказывающими подавляющее действие на иммуногенез.

**Профилактика.** В качестве мер профилактики необходимо проводить мероприятия, направленные на устранение условий, благоприятных для роста и размножения грибов в предрасположенных к этому помещениях (подвалы и т.д.).

**Прогноз.** При отсутствии лечения в легких развиваются необратимые изменения – бронхоэктазы и пневмосклероз. Причина смерти больных АБЛА – дыхательная недостаточность и декомпенсированное «легочное сердце». Дыхательная недостаточность при АБЛА развивается у больных с 10-20-летним стажем заболевания, при ранней диагностике и адекватной терапии в большинстве случаев не прогрессируя до терминальной стадии. Кортикостероиды значительно снижают риск обострений и уменьшают повреждение бронхов. Случаи диссеминированного аспергиллеза на фоне лечения кортикостероидами не описаны.

### **Разные болезни легкого, связанные с эозинофилией**

Эозинофилия в крови и/или в БАЛ может присутствовать при других бронхолегочных нарушениях, где ЭП не проявляется. Эозинофильное воспаление дыхательных путей является главной патологической особенностью астмы. Незначительное увеличение эозинофилов в БАЛ (обычно меньше 5%) может быть обнаружено при астме. Подсчет количества эозинофилов в мокроте может помочь в адаптации лечения и снижении обострений астмы и поступлений в стационар.

Незначительное увеличение уровня эозинофилов может быть найдено в дифференцированных клетках БАЛ при идиопатических интерстициальных пневмониях – данные, которые связаны с плохим прогнозом при идиопатическом легочном фиброзе. Очаговые ЭП отмечались в случаях обычной интерстициальной пневмонии.

Легочный гистиоцитоз Х или эозинофильная гранулема характеризуется значительным увеличением клеток Лангерганса и гранулематозными поражениями, которые могут быть богаты эозинофилами, особенно в первичной активной стадии болезни, приблизительно в 25% случаев. Эозинофилия крови и тканей может присутствовать при саркоидозе, но обычно она незначительна.

У реципиентов трансплантатов легких легочная эозинофилия может быть результатом инфекционных агентов типа *Aspergillus*, *Pseudomonas* или *coxsackie virus*, но это может также указывать на

острое отторжение. О возникновении ЭП сообщалось у пациента с раком желудка, которые продуцировали ГМ-КСФ и ИЛ-5.

**Эозинофильный бронхит (ЭБ)** – заболевание, обусловленное эозинофильным воспалением слизистой оболочки бронхов, основным клиническим проявлением которого служит длительный, умеренной интенсивности, преимущественно сухой или мало продуктивный кашель, ассоциированный с эозинофилией мокроты.

Впервые неастматический ЭБ как заболевание, являющееся причиной хронического кашля и отличное от бронхиальной астмы, описали P.G. Gibson et al. в 1989 г. Для ЭБ характерно отсутствие признаков бронхиальной обструкции в виде свистящего дыхания, variability ПСВ и бронхиальной гиперреактивности.

Эпидемиологические данные о распространенности ЭБ отсутствуют. Однако судить о его частоте хотя бы ориентировочно позволяют результаты двухлетнего проспективного исследования, в котором показано, что частота ЭБ среди взрослых некурящих пациентов, обратившихся к врачам в связи с хроническим кашлем, составляет 13%. Эти данные совпадают с мнением о том, что 10-30% пациентов с синдромом хронического кашля нуждаются в обследовании по поводу возможного ЭБ. Таким образом, хотя ЭБ едва ли можно отнести к редким заболеваниям, опыт свидетельствует, что ЭБ диагностируется реже, чем встречается. Это в первую очередь связано с недостаточным использованием цитологического исследования мокроты и гипердиагностикой кашлевого варианта БА.

**Этиологические факторы** ЭБ могут быть различными. У большинства больных они не определяются, что позволяет отнести эти случаи к идиопатической (эндогенной) форме заболевания. Реже в качестве причинного фактора выступает респираторная сенсibilизация, которая подтверждается с помощью обычного аллергологического тестирования, включающего кожные пробы или определение уровня *in vitro* специфических иммуноглобулинов Е в плазме. Спектр аллергии у больных ЭБ не отличается от такового при БА, однако частота атопии среди пациентов с ЭБ не превышает популяционный уровень, тогда как при БА она существенно повышена.

ЭБ, как и БА, может носить профессиональный характер. Каких-либо специфических клинико-функциональных признаков профессиональный ЭБ не имеет и характеризуется теми же сим-



птомами, что и непрофессиональный: кашель, эозинофилия мокроты, отсутствие вариабельной бронхиальной обструкции и БГР. В качестве единственного доказательства профессионального характера заболевания выступает причинная связь кашля и эозинофилии мокроты с теми сенсibilизаторами, влиянию которых пациент подвергается на рабочем месте. Профессиональный ЭБ в последнее десятилетие описан у представителей различных специальностей: пекарей (сенсibilизаторами являются аллергены амбарных клещей, пшеничной муки, грибковая  $\alpha$ -амилаза), работников химической промышленности (латекс, эпоксидная смола, акрилат), сельского хозяйства (споры грибов), литейного производства (изоцианат).

Ключевым фактором **патогенеза** ЭБ служит хроническое воспаление, при котором ведущую эффекторную роль играют эозинофилы, приводящие к тканевому повреждению респираторного тракта. Для ЭБ в отличие от БА характерна активация тучных клеток (ТК), локализующихся преимущественно в поверхностных слоях бронхиальной стенки. Благодаря исследованию материала, полученного при биопсии, было отмечено, что локализация ТК в стенке бронхов у больных БА и ЭБ различается: содержание ТК в эпителии и слизистой оболочке при ЭБ значительно больше, чем при БА, а у больных БА увеличено количество ТК в гладких мышцах (в отличие от показателя при ЭБ). Для понимания патогенетических и клинических различий БА и ЭБ важным представляется тот факт, что между количеством ТК в гладких мышцах бронхов и выраженностью БГР при БА имеется достоверная корреляция. Таким образом, в качестве ключевой особенности воспаления, обуславливающей клинико-функциональные различия ЭБ и БА, может рассматриваться микролокализация ТК. Преобладание ТК в гладких мышцах бронхов при БА сопровождается БГР и вариабельной обструкцией с соответствующей клинической картиной, а преимущественное проникновение ТК в респираторный эпителий (но не в мышцы бронхов) способствует формированию необструктивного бронхита и хронического кашля.

**Диагностика** ЭБ, как правило, не вызывает затруднений, если врач помнит о существовании этой нозологии. Наиболее часто этот диагноз устанавливается у пациентов с синдромом хронического кашля. Особенно оправдан поиск ЭБ, когда очевидные причины

для хронического кашля отсутствуют или предполагаются, но соответствующее лечение малоэффективно.

### **Диагностические критерии ЭБ:**

- содержание эозинофилов в мокроте  $>3\%$  (при необходимости исследуется индуцированная мокрота) или в бронхоальвеолярном лаваже  $>1\%$ ;
- нормальные показатели спирометрии;
- отсутствие БГР по данным бронхопровокационного теста;
- отсутствие эозинофильной пневмонии.

В клинической ситуации, когда предполагается ЭБ, необходимо исключить кашлевой вариант БА (следует отметить нередкую гипердиагностику этого фенотипа БА).

Дифференциально-диагностические признаки ЭБ и БА представлены в табл. 5. Резюмируя эти сведения, еще раз подчеркнем, что принципиальные отличия ЭБ от БА на клиническом уровне заключаются в отсутствии при ЭБ вариабельной бронхиальной обструкции, БГР и эффекта от бронхолитических препаратов.

В лечении ЭБ ведущее значение имеет противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) наряду с профилактическими мероприятиями, направленными на устранение причинно-значимых аллергенов и триггеров (бытовых и профессиональных). Показано, что на фоне приема ИГКС уменьшается не только выраженность симптомов, но и число эозинофилов в мокроте. При оценке выраженности кашлевого рефлекса в тесте с капсаицином отмечалось его снижение на фоне 4-недельного лечения будесонидом в дозе 400 мкг/сут, причем этот эффект коррелировал со снижением содержания эозинофилов в мокроте.

Согласно рекомендациям экспертов эффективность лечения следует оценивать с учетом симптомов и выраженности эозинофилии мокроты. Стартовая терапия ИГКС, как правило, начинается со средних доз, а ее продолжительность должна составлять не менее 4-8 недель. Могут потребоваться и более высокие дозы ИГКС, а в ряде случаев и пероральные формы глюкокортикостероидов. Только мониторинг эффективности лечения с учетом выраженности кашля, эозинофилии мокроты и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) позволяет в каждом конкретном случае определить адекватную продолжительность лечения и дозы ИГКС.

**Таблица 5. Дифференциально-диагностические признаки БА и ЭБ**

Признаки	Классическая БА	Кашлевой вариант БА	ЭБ
Атопия	Часто	Часто	Как в популяции
Симптомы	Одышка, кашель, свистящее дыхание	Кашель	Кашель
Ответ на бронхолитики	+	+	-
Бронхиальная гиперреактивность	+	+	-
Чувствительность кашлевого рефлекса (тест с капсаицином)	+/-	+/-	+
Эозинофилия мокроты	Часто	Часто	Всегда
Ответ на терапию ГКС	++	++	+
Эозинофилия в биоптате бронхов	+	+	++
Тучные клетки в мышцах бронхов	+	+	-

\*В зависимости от выраженности эозинофилии мокроты

**Прогноз.** При естественном течении ЭБ способен к трансформации в бронхообструктивные заболевания – БА и ХОБЛ. В этом контексте заслуживает внимания высказанная С.Е. Brightling гипотеза о том, что ЭБ может рассматриваться как предшественник ХОБЛ с эозинофильным фенотипом, который выделяется в последние годы многими авторами.

Таким образом, легочные эозинофилии – достаточно распространенные состояния, наблюдаемые при различных клинических ситуациях. ЛЭ требуют дифференцированного подхода к диагностике и лечению, основанного на знании их природы.

## Литература

1. Анаев Э.Х. Эозинофилы и эозинофилии //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2002. – №3. – С.15-18.
2. Адрианова Н.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез. Легочные эозинофилии. Аллергические заболевания/ Под ред. В.И. Пыцкого. – М.: Триада-Х, 1999. – С.334-345.
3. Кулешов А.В., Чучалин А.Г. Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Русский медицинский журнал. – 1997. – Т.5, №17. – С. 1131-1135.
4. Кулешов А.В., Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. Аллергический бронхолегочный аспергиллез: проблемы диагностики и терапии //Пульмонология. – 2009. – №6. – С.107-111.
5. Митрофанов В.С. Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Проблемы медицинской микологии. – 1999. – Т.1, №3. – С.26-32.
6. Митрофанов В.С. Аллергический бронхолегочный аспергиллез // Проблемы медицинской микологии. – 2000. – Т.1 (2). – С. 31-341.
7. Митрофанов В.С., Свирщевская Е.В. Легочный аспергиллез. – М.: Фолиант. – 2005. – 144 с.
8. Соболев А.В., Васильева Н.В. Микогенная аллергия. Частная аллергология / Под ред. Г.Б. Федосеева. – Т. 2. – СПб.: Нордмедиздат, 2001. – С.200-212.
9. Царев С.В. Аллергия к микромицетам // Российский Аллергологический Журнал. – 2010. – №1. – С.5-16
10. Царев С.В. Значение аллергии к грибам микромицетам в клинической практике // Российский Аллергологический Журнал. – 2010. – №4. – С. 11-31.
11. Черняк Б.А., Воржева И.И. Эозинофильный бронхит // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. – №2. – С.15-22.
12. Черняк Б.А., Воржева И.И. Лекарственно индуцированные легочные эозинофилии // Российский Аллергологический Журнал. – 2011. – №4. – С.15-22.
13. Чучалин А.Г., Копылев И.Д. Аллергические заболевания легких. Болезни органов дыхания / Под ред. Н.Р. Полеева. – М.: Медицина, 1990. – Т.4. – С.22-39.
14. Чучалин А.Г. Первичные системные и легочные васкулиты // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т.9, №21. – С. 912-918.

15. Чучалин А.Г. Гиперэозинофилия при заболеваниях органов дыхания // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т.10, №23. – С.1047-1056.
16. Шмелев Е.И. Легочные эозинофилии //Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – №4. – С. 3-8.
17. Amante M. F., Filippini A.V., Cejas N. et al. DRESS syndrome and fulminant hepatic failure induced by lamotrigine. Ann. Hepatol. – 2009. – V.118. – P. 233-241.
18. BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin. Exp. Allergy. – 2009. – V.39. – P. 43-61.
19. Cottin V., Cordier J. F.. Eosinophilic pneumonias.// Allergy. – 2005. – V.60, №7. – P. 841-857.
20. Churg J. Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteriitis nodosa. Am. J. Pathol. –1951. – V.27. – P. 277-301.
21. Descamps V., Mahe E., Houhou N. et al. Drug- induced hypersensitivity syndrome assoiated with Epstein-Barr virus infection. Br. J. Dermatol. – 2003. – V.148. – P. 1032-1034.
22. Drug hypersensitivity. Editopr W. Pichler. Basel: KARGER. – 2007. – P. 438.
23. Gaig P., Garcia-Ortega P., Baltasar M. et al. Drug neosensitisation during anticonvulsant hypersensitivity syndrome. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol. – 2006. – V.16. – P. 321-326.
24. Greenberger P.A. Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy Proc. Nov-Dec 1994.
25. Greenberger. P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – V. 110 (5). – P. 685-692.
26. Horsfield P., Deshpande S., Ellis R. Killing. Drug reaction eosinophilia with systemic symptoms (DRESS) masquerading as acute severe sepsis. J. Antimicrob. Chem. – 2009. – V. 64. – P. 663-665.
27. Kano Y., Hirahara K., Sacuma K. et al. Several herpesviruses can reactivate in severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease.Br. J. Dermatol. – 2006. – V.155. – P. 301-306.
28. Kim C.W., Choi G.S.,Yun C.H. Drug hypersensitivityto previously tolerated phenitoin by carbamazepine indused DRESS syndrome. J. Korean Med. Sci. – 2006. – V.21. – P. 768-772.
29. Lee J.H., Park H.K., Heo J. et al. Drug Rash with Eosiniphilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrom Indused by Celecoxib and

- Anti- tuberculosis Drugs. J. Korean Med. Sci. – 2008 – V.23. – P. 521-525.
30. Menniske M., Zavodniak A., Keller M. et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. Am. J. Transplant. – 2009. – V.9. – P. 2197-2202.
31. Watts R.A., Carruthers D.M., Scott D.G. Epidermology of systemic vasculitis: changing incidence of definition? Semin. Arthr. Rheum. – 1995. – V.25. – P. 28-34.

## Список сокращений

**АБЛА** – аллергический бронхолегочный аспергиллез

**БА** – бронхиальная астма

**БАЛ** – бронхоальвеолярный лаваж

**БОП** – большой основной протеин

**ГМ-КСФ** – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов

**ИГЭС** – идиопатический гиперэозинофильный синдром

**ИЛ** – интерлейкин

**ИОЭП** – идиопатическая острая эозинофильная пневмония

**ИХЭП** – идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония

**КТВР** – компьютерная томография с высоким разрешением

**ЛП** – лекарственные препараты

**ЛЭ** – легочные эозинофилии

**ПМЯЛ** – полиморфноядерные лейкоциты

**СОЭ** – скорость оседания эритроцитов

**ТК** – тучные клетки

**ЭБ** – эозинофильный бронхит

**ЭКП** – эозинофильный катионный протеин

**ЭН** – эозинофильный нейротоксин

**ЭП** – эозинофильная пневмония

**ЭПО** – эозинофильная пероксидаза

**ANCA** – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

**IgE** – иммуноглобулин E

**ТН-1** – Т клетки-хелперы 1 типа

**ТН-2** – Т клетки-хелперы 2 типа

**Горячкина Людмила Александровна  
Терехова Екатерина Петровна**

**ЛЕГОЧНЫЕ ЭОЗИНОФИЛИИ**

Учебное издание

Сдано в печать 20.02.2012

Бумага 80 г/кв. м.

Заказ № 20

Отпечатано: ГБОУ ДПО РМАПО,

123995, г. Москва, Баррикадная ул., д.2/1

Печ. л. 4,0

Формат 147х210 мм

Тираж 500 экз.

тел.: (499) 255-9008