

Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

Легочные эозинофилии: диагностика, подходы к терапии

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

E.Kh.Anaev, A.G.Chuchalin

Pulmonary eosinophilias, diagnosis and therapy approach

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

Легочные эозинофилии, или эозинофильные болезни легких, включают в себя разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями на рентгенограмме или компьютерной томограмме легких, связанными с эозинофилией ткани легкого и / или периферической крови. Диагноз ставится при наличии одного из следующих критериев: 1) инфильтраты в легких и эозинофилия периферической крови; 2) эозинофилия ткани легкого, подтвержденная при открытой биопсии или бронхобиопсии; 3) повышение числа эозинофилов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [1, 2]. Воспалительный инфильтрат в легких содержит макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы и эозинофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения является эозинофилия.

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

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

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

такое впечатление, что они писали: "Совпадение эозинофилии мокроты и крови у одного и того же индивидуума, по-видимому, является патогномичным симптомом астматического статуса" и "эта тканевая эозинофилия является феноменом, имеющим далеко идущие последствия, который, если будет понят полностью, бесспорно, намного облегчит выяснение патогенеза астмы". В 30-х гг. XX века *P.Kallos* и *L.Kallos* отметили выраженную бронхиальную эозинофилию, наблюдаемую у умерших от БА людей и у сенсibilизированных морских свинок, которым вводили аэрозоль антигена. В 1975 г. *B.Horn et al.* обнаружили у больных БА обратную корреляционную зависимость между числом эозинофилов в периферической крови и значением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) [5].

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

Морфология эозинофилов

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

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

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

Функции эозинофилов

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

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

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

Кинетика эозинофилов

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

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

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

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

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

Заболевания, сопровождаемые эозинофилией

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

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

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

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

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

Бронхиальная астма

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

клеткой в развитии воспалительного процесса при БА [3, 8]. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые приводят к деструкции и десквамации эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [6, 9].

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

Эозинофильные пневмонии

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

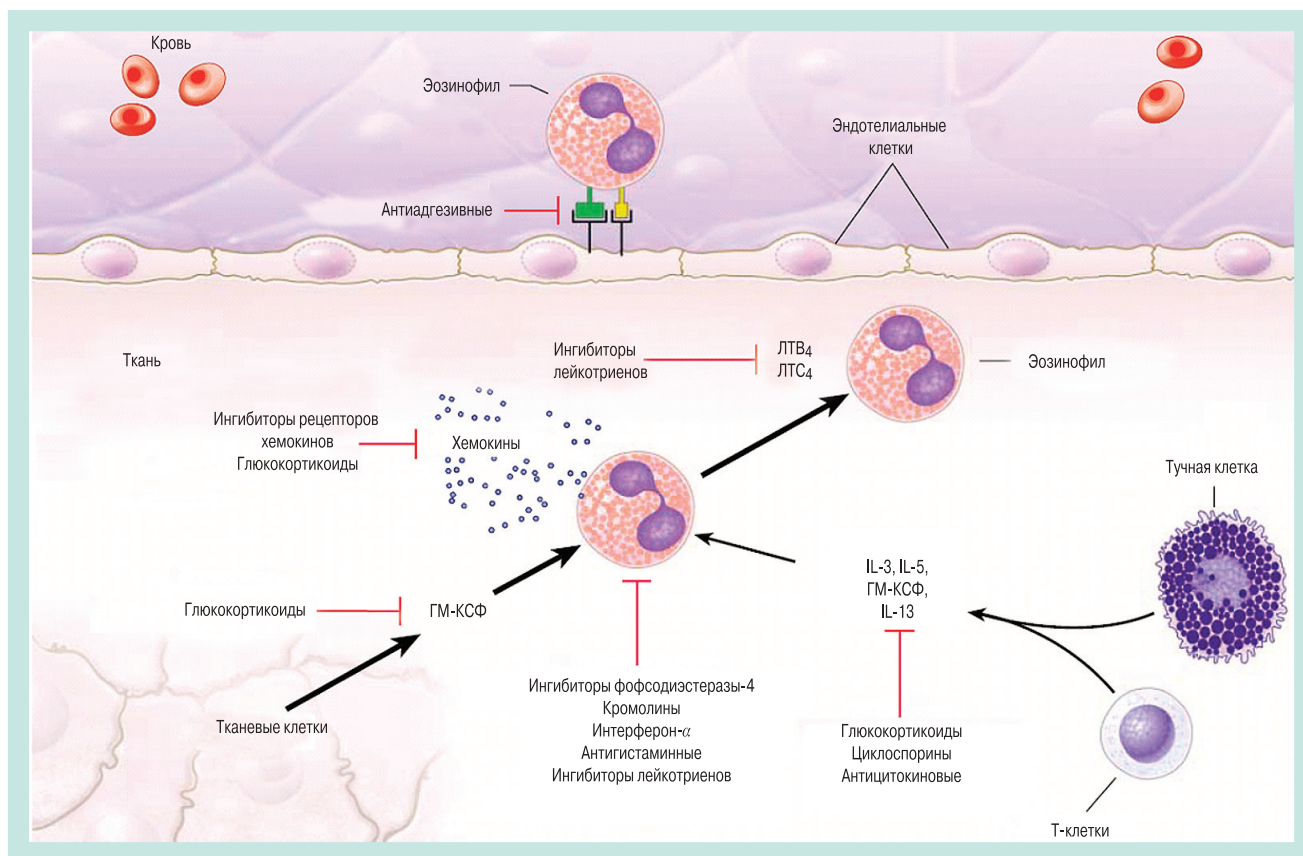


Рисунок. Подходы к лекарственной терапии эозинофилии

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

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

Простая легочная эозинофилия

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

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

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

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

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

Острая эозинофильная пневмония

Идиопатическая ОЭП впервые описана *J.N. Allen et al.* в 1989 г. Характерны следующие диагностические критерии: фебрильная лихорадка (< 5 дней), гипоксемическая дыхательная недостаточность (PO₂ < 60 мм рт. ст.), диффузные альвеолярные или альвеолярно-интерстициальные инфильтраты на рентгенограмме легких, эозинофилия БАЛ (> 25 %), отсутствие паразитарной, грибковой и другой инфекции, хороший ответ на лечение ГКС и отсутствие рецидива спустя 3 мес. после их отмены [24, 25].

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

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

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

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

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

Хроническая эозинофильная пневмония

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

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

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

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

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

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

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

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

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

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

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

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

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

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

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

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

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

Бронхоцентрический гранулематоз

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

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

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

Паразитарные инвазии

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

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

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

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

Лекарственная эозинофилия

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

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

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

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

Синдром Чардж–Стросса

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

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

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

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

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

Узелковый периартериит

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

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

Новообразования

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

Таблица 2

Лекарственные средства, которые могут вызывать легочную эозинофилию

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

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

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

Токсические реакции

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

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

Синдром эозинофилии-миалгии описан впервые в 1989 г. у пациентов (штат Нью-Мексика, США), длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства. Наряду с генерализованной миалгией и эозинофилией > 1 000 клеток / мкл у больных отмечалось поражение легких, проявляющееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке. При рентгенологическом исследовании обнаруживались 2-сторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение ГКС приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации числа эозинофилов [59].

Заключение

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

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

Таблица 3

Клинико-лабораторные, патологические и рентгенологические признаки легочных эозинофилий

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

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

Литература

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

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

Информация об авторах

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

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