

ГЛАВА 6. ЭОЗИНОФИЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Э.Х. Анаев

CHAPTER 6. EOSINOPHILIC LUNG DISEASES

Eldar Kh. Anaev

Эозинофильные заболевания легких (ЭЗЛ), или легочные эозинофилии, включают в себя разнообразные состояния, характеризующиеся затемнениями легких при рентгенографии или компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) и связанные с эозинофилией ткани легкого и/или периферической крови. Диагноз ЭЗЛ ставится при наличии 1 из следующих 3 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) [1–3]. Воспалительный инфильтрат в легких помимо эозинофилов содержит макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, однако важным маркером для диагностики и лечения ЭЗЛ является уровень эозинофилов.

Заболевания легких, сопровождаемые эозинофилией

В настоящее время общепринятой классификации ЭЗЛ нет. В зависимости от причины возникновения ЭЗЛ подразделяются на 3 группы: идиопатические, вторичные и разные заболевания, связанные с легочной эозинофилией (табл. 1).

Эозинофильные заболевания легких неизвестной природы

Эозинофильные пневмонии

Эозинофильная пневмония (ЭП) – это клинический термин, определяемый наличием легочных инфильтратов на фоне эозинофилии периферической крови, эозинофилии бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) или тканевой эозинофилии при биопсии легкого [3]. В последние годы за эозинофилию периферической крови принято абсолютное количество эозинофилов > 500 клеток/мкл. Легочная эозинофилия определяется содержанием $\geq 2\%$ эозинофилов в цитограмме БАЛ. В то время как легкая легочная эозинофилия может наблюдаться при хронических заболеваниях легких, таких как саркоидоз, идиопатические интерстициальные пневмонии и рак легкого, повышение доли эозинофилов > 25% в БАЛ является отличительной чертой первичной ЭП [4].

Таблица 1. Классификация эозинофильных заболеваний легких

ЭЗЛ неизвестной природы
Идиопатические эозинофильные пневмонии <ul style="list-style-type: none"> • Простая эозинофильная пневмония (синдром Леффлера) • Хроническая эозинофильная пневмония • Острая эозинофильная пневмония • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом • Идиопатический гиперэозинофильный синдром • Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит
ЭЗЛ известной природы
Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитарной инфекцией <ul style="list-style-type: none"> • Пневмония, вызванная аскаридами • Инфекция <i>Strongyloides stercoralis</i> • Тропическая легочная эозинофилия • Эхинококкоз • Эозинофильная пневмония при синдроме <i>larva migrans</i> • Парагонимоз • Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях
Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы <ul style="list-style-type: none"> • Аллергический бронхолегочный аспергиллез • Бронхоцентрический гранулематоз
Эозинофильные пневмонии, ассоциированные с лекарственными препаратами и токсичными агентами, радиационно-индуцированные <ul style="list-style-type: none"> • Лекарственная эозинофилия • Токсические реакции • Лучевая терапия
Другие заболевания легких, связанные с эозинофилией
Эозинофильная бронхиальная астма
Эозинофильная хроническая обструктивная болезнь легких
Эозинофильный бронхит
Идиопатические интерстициальные пневмонии
Легочный гистиоцитоз
Трансплантация легких
Легочная эозинофилия и COVID-19
Другие воспалительные, инфекционные и злокачественные заболевания

Примечание: ЭЗЛ – эозинофильные заболевания легких.

ЭП подразделяются на идиопатические формы (первичные ЭП) и патологические состояния разной этиологии, вызванные такими причинами,

Таблица 2. Классификация эозинофильных пневмоний в зависимости от причины

Первичные эозинофильные пневмонии
Преимущественное поражение легких <ul style="list-style-type: none"> • Острая эозинофильная пневмония • Хроническая эозинофильная пневмония
Мультиорганное поражение <ul style="list-style-type: none"> • Идиопатический гиперэозинофильный синдром • Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
Вторичные эозинофильные пневмонии
Лекарственные препараты, токсины, радиация
Паразитарные инфекции
Непаразитарные инфекции: кокцидиомикоз, туберкулез
Хронические заболевания легких

как лекарственные препараты, токсины, паразиты и некоторые хронические заболевания легких (вторичные ЭП). Первичные ЭП, в свою очередь, подразделяются на пневмонии при преимущественном поражении легких и пневмонии в рамках мультиорганного поражения. В табл. 2 представлена классификация ЭП, основанная на этиологии и поражении систем органов [5].

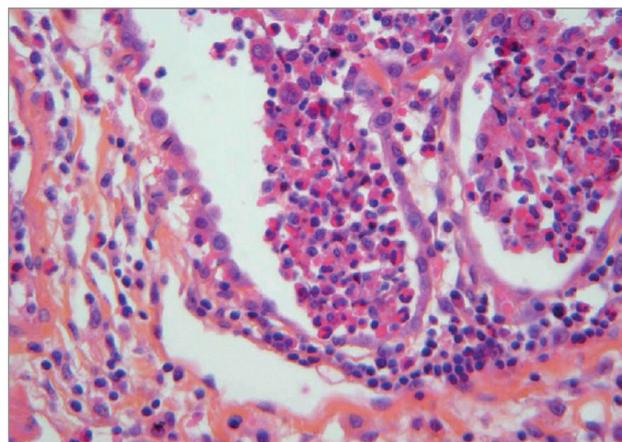
Впервые ЭП была описана *W. Löffler* в 1932 г. в связи с аскаридозом и позднее получила название «пневмония Леффлера» [6]. В 1952 г. *W.H. Reeder* и *B.E. Goodrich* опубликовали несколько клинических случаев легочных инфильтратов с эозинофилией, включая хроническую эозинофильную пневмонию (ХЭП) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [7]. Позднее *J.W. Crofton et al.* представили 16 случаев легочной эозинофилии с обзором 450 случаев, по данным литературы, и предложили следующую классификацию [8]:

- 1) простая легочная эозинофилия (синдром Леффлера) с легкими симптомами и преходящими инфильтратами;
- 2) пролонгированная легочная эозинофилия, характеризующаяся изменениями на рентгенограмме > 1 мес.;
- 3) тропическая эозинофилия;
- 4) легочная эозинофилия при бронхиальной астме (БА);
- 5) узелковый полиартериит.

Авторы упомянули «континуум от простых и преходящих изменений при синдроме Леффлера до тяжелых и преимущественно фатальных манифестаций узелкового полиартериита». В 1969 г. *C. Carrington et al.* впервые опубликовали результаты подробного клинического анализа 9 пациентов с ХЭП [9], позднее *J.N. Allen et al.* описали особенности клинической картины и течения болезни у 4 лиц с острой эозинофильной пневмонией (ОЭП) [10].

Простая эозинофильная пневмония

Простая эозинофильная пневмония (ПЭП), или синдром Леффлера, характеризуется летучими легоч-

**Рис. 1.** Синдром Леффлера; скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции. Окраска гематоксилином и эозином

ными инфильтратами, сопровождаемыми небольшой лихорадкой, минимальными респираторными нарушениями (сухой кашель, одышка, свистящее дыхание), умеренной эозинофилией периферической крови и спонтанным разрешением в течение 1–2 нед. [1, 11, 12]. Основная причина ПЭП – аскаридоз и лекарственные препараты.

В гистологическом препарате находят отек и скопления эозинофилов в альвеолярной перегородке и интерстиции (рис. 1). Рентгенологические проявления ПЭП включают мигрирующие (транзиторные) легочные инфильтраты, которые могут быть несегментарные, одиночные или множественные, обычно без четких границ, преимущественно в периферических отделах [1, 11]. КТВР выявляет транзиторные и мигрирующие узелки с венчиком вокруг участков «матового стекла», преимущественно по периферии средних и нижних отделов легких (симптом «венца») [13].

Дифференциальный диагноз летучих легочных инфильтратов включает легочное кровотечение, легочный васкулит, криптогенную пневмонию, повторную аспирацию, инфекционные заболевания (инвазивный легочный микоз, кандидиаз), новообразования [14]. Преходящие легочные инфильтраты могут быть при других ЭЗЛ, включая ЭГПА, аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) и идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС).

Лечение консервативное и включает бронходилататоры для облегчения симптомов. Как правило, назначение глюкокортикостероидов (ГКС) не требуется, поскольку происходит спонтанное разрешение инфильтратов в течение 1 мес. [15]. При ПЭП, вызванной приемом лекарственного препарата, в первую очередь следует его отменить. Прогноз благоприятный.

Хроническая эозинофильная пневмония

Хроническая эозинофильная пневмония (ХЭП) представляет собой идиопатическое интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) с хроническим эози-

нофильным воспалением и инфильтрацией эозинофилами легочного интерстиция и альвеолярных пространств, обычно связанное с эозинофилией периферической крови и сопутствующей БА.

У большинства пациентов с ХЭП имеется эозинофильная БА до или после постановки диагноза, что позволяет предположить важную роль аллергических механизмов в ее патогенезе. Повреждение тканей развивается при дегрануляции эозинофилов и в большинстве случаев обратимо при лечении. Как и при эозинофильной БА, медиаторы Т2-воспаления, включая интерлейкины (IL)-5, -4, -13 и иммуноглобулин (Ig) E, являются важными факторами в патогенезе ХЭП. Таким образом, генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) БА является потенциальным будущим направлением при лечении ХЭП.

E. Marchand et al. опубликовали 62 случая ХЭП, характеризующих клинические особенности заболевания [16]. Преимущественно болеют некурящие лица среднего возраста, причем у женщин вероятность развития ХЭП выше в 2 раза. Хотя 6% пациентов моложе 20 лет, ХЭП у детей встречается крайне редко [17]. В анамнезе у 50–60% больных имеется атопия, аллергический ринит – в 12–24%, лекарственная аллергия – в 10%, крапивница – в 10% случаев [16]. У $2/3$ больных ХЭП ранее была диагностирована БА [16–18]. БА также может развиваться одновременно с ХЭП (15% случаев) или после ХЭП (в 12%) и требует длительного лечения оральными ГКС даже при отсутствии рецидива ХЭП [18].

У пациентов с ХЭП наблюдается хроническое или подострое начало прогрессирующей одышки и сухого, реже продуктивного, кашля, болей в грудной клетке, обычно в течение 1–6 мес. [19]. В начале заболевания состояние больных обычно не тяжелое, хотя описаны случаи прогрессирования болезни в течение нескольких месяцев с необходимостью про-

ведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [20]. Кровохарканье бывает редко, до 10% случаев. У $> 1/3$ пациентов выслушиваются сухие и влажные хрипы [16, 21]. Дыхательная недостаточность (ДН) встречается редко.

Официальных согласованных рекомендаций по диагностике ХЭП не существует. Диагноз ставится на основании исключения вторичных причин и при наличии легочных симптомов и клинко-рентгенологических признаков [19]. У 95% пациентов эозинофилия периферической крови составляет $> 1\ 000$ клеток/мкл [16, 19]. Также в крови часто повышены тромбоциты, СОЭ и С-реактивный белок, у $2/3$ больных выявляется повышение уровня общего IgE, из них в 15% случаев – $> 1\ 000$ МЕ/мл [16]. Иногда могут обнаруживаться антинуклеарные антитела (АНА) [19]. Значительно повышена концентрация эозинофильного нейротоксина в моче, указывающая на дегрануляцию активированных эозинофилов [22]. Эозинофилия БАЛ в среднем $> 58\%$ [16].

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у $1/2$ больных ХЭП выявляются обструктивные и рестриктивные нарушения [16, 17]. У 64% пациентов определяется гипоксемия ($PO_2 \leq 75$ мм рт. ст.) [16]. Снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) выявляется у 27% больных. На фоне лечения показатели легочной функции нормализуются у большинства пациентов [17]. Однако у пациентов с первоначальной эозинофилией БАЛ обструктивные нарушения могут сохраняться в течение длительного времени [23].

Часто описываемым рентгенологическим признаком ХЭП являются 1- и 2-сторонние гомогенные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, напоминающие криптогенную организующую пневмонию (КОП), располагающиеся в верхушках и по периферии, – т. н. фотографический негатив отека легких (рис. 2) [14, 24–26].

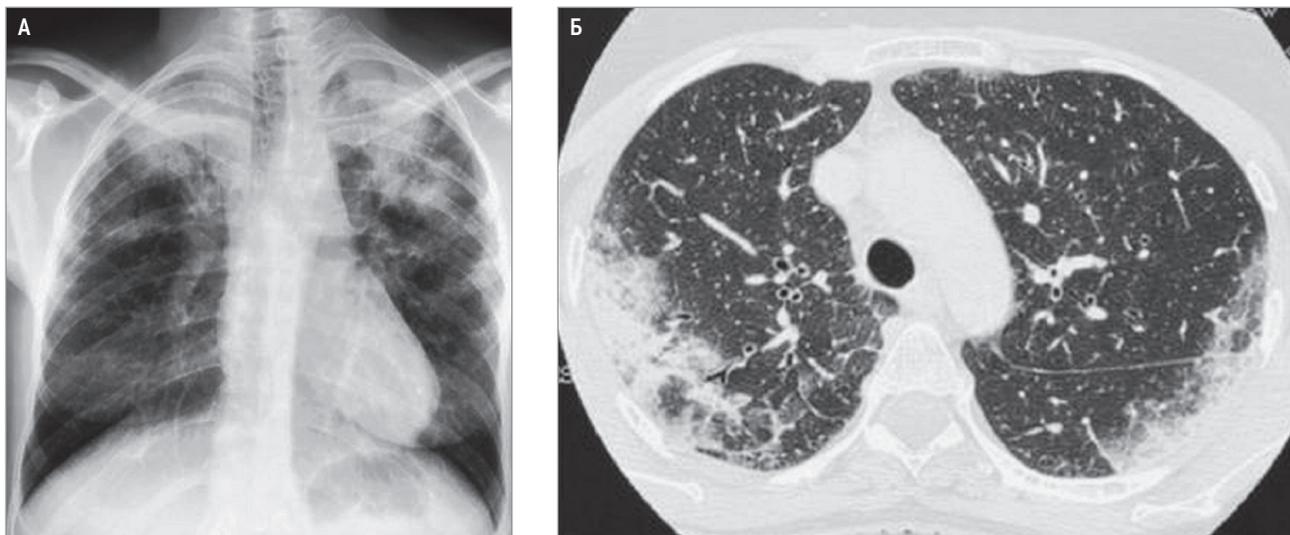


Рис. 2. Хроническая эозинофильная пневмония: А – 2-сторонние симметричные периферические затемнения; рентгенография грудной клетки в прямой проекции; Б – 2-сторонние симметричные субплевральные участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, «фотонегатив отека легких»; компьютерная томография высокого разрешения

Этот специфический признак наблюдается только у $\sim 1/4$ всех пациентов, у $1/2$ пациентов с ХЭП преобладают 2-сторонние консолидации верхних отделов легких, а у оставшейся $1/4$ — мигрирующие инфильтраты [16]. КТВР обычно выявляет уплотнения с воздушными бронхограммами. Затемнения по типу «матового стекла», полости, узелки и ретикулярные изменения, а также плевральный выпот встречаются редко [17, 24].

На фоне лечения ГКС участки консолидации быстро уменьшаются в размерах и становятся менее интенсивными [24]. В отличие от КОП узелки с венчиком «матового стекла» вокруг, окруженные плотной консолидацией, встречаются крайне редко. В отличие от ОЭП, небольшой плевральный выпот выявляют только в 10% случаев, а увеличение лимфатических узлов средостения — в 17% [16].

Биопсия легкого редко требуется для установления диагноза. В биоптатах легких обнаруживаются обильная инфильтрация эозинофилами альвеол и интерстиция, многоядерные гигантские клетки, могут наблюдаться эозинофильные микроабсцессы с некрозом или без него [27]. Может встречаться ассоциированная организующая пневмония, фиброз минимальный без сопутствующего артериита.

Хотя ХЭП не относится к системным заболеваниям, у 30% пациентов встречаются изолированные и нетяжелые внелегочные проявления: анемия, артралгии, пурпура, изменения сегмента ST и зубца T при электрокардиографии (ЭКГ), перикардит, гепатомегалия с повышением активности печеночных ферментов, эозинофильные поражения при биопсии печени, множественный мононеврит, эозинофильный энтерит, васкулит, лимфаденопатия, анорексия, потеря веса (> 10 кг у 10% больных) [9, 16]. Это требует проведения дифференциальной диагностики с ЭГПА и ИГЭС. При ХЭП отсутствуют типичные для ЭГПА и ИГЭС тяжелые внелегочные проявления [28]. Необходимо исключить КОП, синдром Леффлера, а также вторичные причины, в т. ч. лекарственные реакции, паразитарные инвазии, злокачественные новообразования и заболевания соединительной ткани. В БАЛ при ХЭП повышено содержание эозинофилов, а при криптогенной пневмонии — лимфоцитов [29].

Лечение ГКС приводит к быстрому улучшению состояния пациентов с ХЭП. Начальная терапия зависит от тяжести и остроты болезни, стандартных руководств не существует. Клиническое улучшение часто наблюдается в течение 48 ч и максимум в течение 2 нед. у 80% больных. Затемнения в легких исчезают в течение 1 нед. у 69% пациентов. Оптимальная доза ГКС не установлена. Обычно пероральный прием преднизолона в начальной дозе 1 мг/кг массы тела начинают и поддерживают в течение 4–6 нед., а затем постепенно снижают дозу [16, 19].

Было показано, что до 80% пациентов с ХЭП имеют клинический или рентгенологический рецидив при уменьшении дозы преднизолона < 10 –15 мг

в сутки или после отмены лечения [17], что требует тщательного наблюдения и постепенного снижения дозы. Респираторные симптомы могут быть связаны с БА или рецидивом ХЭП. Однако у пациентов с БА рецидивы ХЭП бывают реже, возможно из-за продолжения лечения ингаляционными ГКС после отмены преднизолона [16, 18]. Таким образом, ингаляционные ГКС могут помочь в снижении дозы преднизолона, хотя они не подходят для монотерапии [30].

Для поддерживающей терапии дозу преднизолона постепенно снижают в течение 6–12 мес. [27]. Эффективность оценивают на основании разрешения симптомов, легочных инфильтратов и динамики эозинофилии крови. Мониторинг функции легких позволяет объективно оценить клиническое выздоровление. Большинство пациентов нуждаются в длительной терапии ГКС. Более 50% пациентов продолжают принимать ГКС спустя 1 год наблюдения. По некоторым данным, в среднем за 6 лет наблюдения ГКС удалось отменить только у 31% пациентов. При рецидиве ХЭП пациенты хорошо отвечают на возобновление лечения ГКС, в этих случаях достаточна назначения преднизолона в дозе 20 мг в сутки [16].

Длительная монотерапия ГКС может привести к остеопорозу и другим осложнениям. Было показано, что стероидсберегающая терапия позволяет снизить дозу преднизолона в ряде случаев [31]. Омализумаб успешно применялся в качестве стероидсберегающего препарата при отмене преднизолона и для предотвращения рецидива у пациента с ХЭП с сопутствующей БА и повышенным уровнем IgE [32]. Однако позже появились данные о развитии ЭГПА у пациентов, получающих омализумаб [33]. Была показана эффективность меполизумаба у 10 пациентов с ХЭП, на фоне лечения меполизумабом удалось снизить дозу и продолжительность приема ГКС [34]. Успешное использование других моноклональных антител против IL-5 (бенрализумаба и реслизумаба) описано в клинических случаях [35]. Также описан клинический случай успешного лечения дупилумабом подростка с ХЭП [36]. Следует отметить, что появились данные о развитии ХЭП при применении дупилумаба, поэтому следует с осторожностью рассматривать дупилумаб при лечении ХЭП [37, 38].

Общий прогноз при ХЭП благоприятный. Летальные исходы встречаются крайне редко. Известны случаи спонтанного разрешения ХЭП [16, 19]. Пациенты хорошо отвечают на терапию ГКС, однако нередки рецидивы даже при постепенном медленном снижении их дозы.

Острая эозинофильная пневмония

ОЭП — редкое идиопатическое заболевание с острым началом, характеризующееся выраженным эозинофильным воспалением альвеолярных пространств. В некоторых случаях была выявлена связь ОЭП с ингаляционным воздействием. Также описана

связь заболевания с началом курения сигарет, изменением их марки и переход на электронные сигареты [39]. В качестве провоцирующих факторов были определены острые воздействия твердых токсических частиц при пожарах и в зонах боевых действий, массивная ингаляция строительной пыли и продуктов горения, заплесневелого сена и др. [40–42].

Механизм рекруитмента эозинофилов при ОЭП является предметом исследования. Одна из гипотез предполагает активацию альвеолярных макрофагов и Т-хелперов 2-го типа вдыхаемым антигеном, что приводит к реакции гиперчувствительности I типа. Медиаторы воспаления, такие как эозинофилопоэтический цитокин IL-5 и алармин IL-33, участвуют в патогенезе ОЭП [43]. Патоморфология легких характеризуется острым диффузным альвеолярным повреждением (ДАП) с гиалиновыми мембранами, пролиферацией фибробластов, отеком интерстиция и увеличением содержания эозинофилов и лимфоцитов в интерстиции [27].

ОЭП обычно болеют курящие люди в возрасте 20–40 лет, в основном с небольшим стажем курения и в большом количестве [39], причем среди них в 2 раза больше мужчин, чем женщин [10, 44]. Хотя ОЭП может развиваться у пациентов в возрасте до 20 лет и у пожилых людей [40].

ОЭП развивается остро у ранее здоровых лиц, внезапно появляются кашель, одышка, лихорадка и боль в грудной клетке. Фебрильная лихорадка и двусторонние легочные инфильтраты обнаруживаются у всех пациентов, больным диагностируют инфекционную пневмонию и начинают лечение антибиотиками [41]. У большинства пациентов диагностируется острая ДН [44]. При ОЭП поражаются только легкие, другие системы и органы не вовлекаются в патологический процесс. Обычно у пациентов в анамнезе нет БА [15]. При физикальном осмотре обнаруживаются тахипноэ и тахикардия, влажные, реже сухие, хрипы.

Содержание эозинофилов в периферической крови нормальное (до 300 клеток/мкл) или умеренно повышается в ответ на лечение [10, 40], что затрудняет постановку диагноза. Также обнаруживается эозинофилия плевральной жидкости и мокроты [10, 45]. Уровень общего IgE в сыворотке повышен у части пациентов [46]. Содержание TARC/CCL17 и KL-6 в сыворотке, а также уровень NO в выдыхаемом воздухе часто повышены у больных ОЭП по сравнению с другими причинами острого повреждения легких, в том числе инфекционного генеза. Однако эти биомаркеры не специфичны для ОЭП [47, 48]. Повышенный уровень бета-1,3-D глюкана (основного компонента стенки клеток большинства грибов, а также одного из компонентов сигаретного дыма) был обнаружен в БАЛ пациентов с ОЭП [49].

В острой фазе заболевания выявляют нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу с нормальным отношением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФV₁) к жизненной емкости легких

(ЖЕЛ), а также снижение ДСЛ [46]. Альвеолярно-артериальный градиент кислорода повышен. После лечения у большинства пациентов показатели легочной функции нормализуются, у некоторых больных сохраняются рестриктивные нарушения [10].

При рентгенографии легких обычно выявляют 2-сторонние легочные инфильтраты. КТВР обычно демонстрирует диффузные затемнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, у ²/₃ больных – плевральный выпот, чаще 2-сторонний [27, 50]. При ОЭП организация, консолидация и воздушные бронхограммы не встречаются, они более характерны для ХЭП. Эозинофилия периферической крови отсутствует в течение первых нескольких дней болезни, часто наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, что, возможно, связано с эндогенной стрессовой глюкокортикоидной реакцией на фоне ДН. Все вышеперечисленные признаки делают ОЭП неотличимой от тяжелой внебольничной пневмонии с острой ДН, часто требующей ИВЛ. ОЭП может имитировать острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и обычно диагностируется при обнаружении в цитограмме БАЛ эозинофилов > 25% (рис. 3).

Общепринятых рекомендаций по диагностике ОЭП не существует. Ключевые диагностические критерии ОЭП включают [3, 10, 40]:

- острое начало с фебрильной лихорадкой (обычно < 1 нед.) с 2-сторонними диффузными легочными инфильтратами на рентгенограмме и/или КТВР грудной клетки и острой гипоксической ДН, требующей кислородотерапии, зачастую перевода на ИВЛ;
- эозинофилия БАЛ > 25% при отсутствии эозинофилии периферической крови (ключевой метод диагностики);
- отсутствие вторичных причин эозинофильной пневмонии, включая лекарственные препараты, токсины, паразитарные инфекции, включая синдром гиперинфекции *Strongyloides* и эндемические грибковые инфекции (кокцидиомикоз);
- отсутствие внелегочных поражений, включая синусит, множественный мононеврит, кардиомиопатию и другие признаки, которые обычно наблюдаются при ЭГПА и гиперэозинофильный синдром (ГЭС); тяжелая неконтролируемая БА и эозинофилия крови в анамнезе делают ОЭП менее вероятной и указывают на ХЭП, ЭГПА и ГЭС;
- хороший клинический ответ на терапию ГКС с низким риском рецидива спустя 3 мес. после их отмены [10, 40, 50].

После выполнения БАЛ для установления диагноза ОЭП проведение диагностической биопсии легкого не требуется, прежде всего, у пациентов без иммунодефицита [51]. Основная гистологическая находка – острое диффузное альвеолярное повреждение, связанное с эозинофилией интерстиция и альвеол, инфильтрация бронхиол эозинофилами, интерстициальный отек [10].

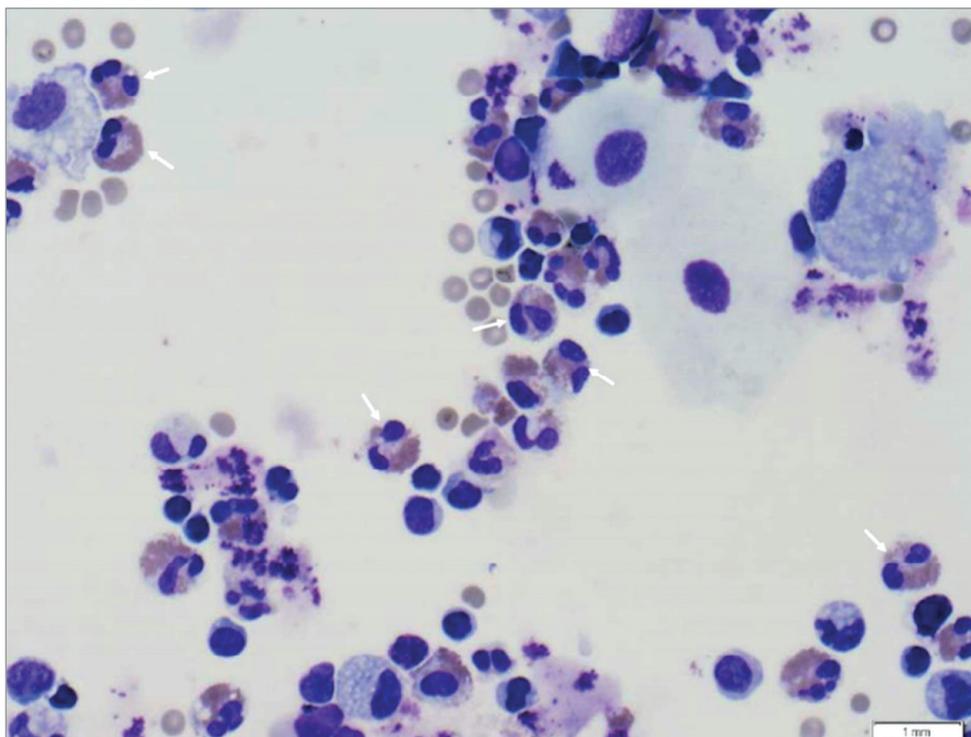


Рис. 3. Эозинофилия жидкости бронхоальвеолярного лаважа, ~ 25% эозинофилов (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином; $\times 40\ 100$

Дифференциальный диагноз следует проводить с отеком легких, ОРДС, острой интерстициальной пневмонией, атипичной бактериальной и вирусной пневмонией [14, 27]. Диагноз основан на анализе БАЛ. В отличие от ХЭП, при которой содержание лимфоцитов и нейтрофилов нормальное, выраженная эозинофилия ($> 25\%$) БАЛ при ОЭП сопровождается повышением числа лимфоцитов ($\sim 20\%$) и нейтрофилов ($\sim 15\%$). При ОРДС в БАЛ доминируют нейтрофилы. В отличие от ОРДС ОЭП не сопровождается мультиорганной недостаточностью и имеет более благоприятный прогноз [2]. Следует помнить о поиске инфекционных агентов в БАЛ [52, 53]. Также следует исключить лекарственную эозинофильную пневмонию.

В настоящее время нет опубликованных клинических рекомендаций по лечению ОЭП, а доступные рекомендации основаны на результатах ретроспективных исследований и клинических случаев. Поскольку большинство пациентов с ОЭП поступают в стационар с гипоксемической ДН, первоначальное лечение включает кислородотерапию и ИВЛ. Эмпирическая терапия антибиотиками назначается до подтверждения диагноза ОЭП и исключения сопутствующей инфекции. Пациенты с ОЭП быстро отвечают на лечение ГКС и могут быстро отлучены от ИВЛ и кислородотерапии, причем в большинстве случаев устранение основных симптомов достигается в течение 1–3 дней. Рентгенограмма легких нормализуется в течение 1 нед. у 85% пациентов, но слабо выраженные затемнения легких и плеврит сохраняются на КТВР грудной клетки в течение 2 нед. [44]. Пациентам на ИВЛ назначается метилпреднизолон 60–125 мг внутривенно каждые 6 ч в течение 3 дней до клинического улучшения и экстубации, с после-

дующим снижением дозы перорального преднизолона до 40–60 мг с постепенной отменой в течение 6–12 нед. [10, 44].

Основываясь на ретроспективном анализе 137 пациентов с ОЭП, *C.K. Rhee et al.* [44] предположили, что достаточно 2-недельного курса лечения с начальной дозы преднизолона 30 мг в сутки (или метилпреднизолон 60 мг внутривенно каждые 6 ч у пациентов с ДН). Тем не менее, как правило, используется классический 6–12-недельный режим лечения. Общий прогноз при ОЭП после лечения хороший, с исчезновением рентгенологических инфильтратов и отсутствием отдаленных легочных осложнений. В отличие от ХЭП не бывает рецидивов после их отмены [40]. К основным условиям предотвращения рецидивов заболевания относятся выявление факторов окружающей среды и прекращение курения.

Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом

Впервые эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) был описан *A.R. Lamb* в 1914 г. [54]. В 1951 г. *J. Churg* и *L. Strauss* описали синдром эозинофильного гранулематоза на основании трех патоморфологических критериев — эозинофильной тканевой инфильтрации, некротизирующего васкулита и внесосудистых гранулем в различных органах (наиболее часто в легких, коже, желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), сердце и периферической нервной системе) [55, 56]. Диагноз ставился при наличии ≥ 4 нижеследующих критериев: тяжелая БА, эозинофилия крови $> 10\%$, нейропатия, мигрирующие или летучие инфильтраты в легких, патология околоносовых пазух и внесосудистые эозинофильные гранулемы [14].

Согласно решению международного консенсуса 1992 г. синдром Чарджа–Стросс был отнесен к системным васкулитам, поражающим сосуды мелкого калибра [57]. В 2012 г. номенклатура системных васкулитов была пересмотрена и синдром Чарджа–Стросс был заменен на термин «эозинофильный гранулематоз с полиангиитом» и стал относиться к группе ANCA-ассоциированных васкулитов [58]. ЭГПА характеризуется некротическим гранулематозным воспалением, преимущественно поражающим дыхательные пути, и некротизирующим васкулитом в основном мелких и средних сосудов, связанным с БА и эозинофилией. В патологический процесс могут быть вовлечены только верхние или нижние дыхательные пути [58]. ANCA обнаруживают лишь у 40% больных ЭГПА. Чаще всего ANCA определяют при гломерулонефрите, причем у большинства пациентов в анамнезе имеется некротизирующий гломерулонефрит [59].

В 2022 г. Американской коллегией ревматологии (*American College of Rheumatology – ACR*) и Европейской лигой против ревматизма (*European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR*) приняты классификационные критерии ЭГПА (табл. 3) [60].

Этиология ЭГПА до сих пор не известна, однако наличие БА, эозинофилии и повышение уровня общего IgE сыворотки (в некоторых случаях) указывают на аллергическую и иммунную природу заболевания [61]. Имеются публикации, указывающие на связь между ЭГПА и приемом антагонистов рецепторов лейкотриенов при лечении БА [62, 63]. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. БА часто предшествует васкулиту.

Клинические характеристики ЭГПА были четко определены [61, 64]. Это редкое системное заболевание, поражающее 6–20 чел. на 1 млн взрослых. Болезнь манифестирует в возрасте от 15 до 70 лет, у детей младшего возраста встречается нечасто [65]. Хотя средний возраст при выявлении болезни составляет 55 лет, между началом заболевания и постановкой диагноза в среднем проходит ~ 4 года [66].

Таблица 3. Классификационные критерии эозинофильного гранулематоза с полиангиитом

Критерии	Баллы
Клинические:	
• обструктивное заболевание дыхательных путей / бронхиальная астма;	+ 3
• полипы в полости носа;	+ 3
• множественный мононеврит	+ 1
Лабораторно-морфологические и инструментальные:	
• эозинофилия крови > 1 000 клеток/мкл;	+ 5
• экстравазкулярное воспаление с преобладанием эозинофилов (по данным биопсии);	+ 2
• положительные антитела к протеиназе-3;	- 3
• гематурия	- 1
Суммарный балл ≥ 6 классифицируется как ЭГПА	

Примечание: ЭГПА – эозинофильный гранулематоз с полиангиитом.

Чаще болеют взрослые, страдающие тяжелой стероидозависимой БА [61, 64]. У большинства пациентов с ЭГПА имеется хронический ринит и рецидивирующие синуситы [67]. Часто развитию внелегочных проявлений предшествуют астения, потеря веса, лихорадка, артралгии и миалгии.

Поражение сердца часто протекает бессимптомно и может привести к сердечной недостаточности и дилатационной кардиомиопатии в результате эозинофильного миокардита и реже коронарного артериита [68, 69]. Неврологические проявления включают мононевриты, асимметричные полинейропатии с внезапным появлением слабости, болезненных ощущений и потерей чувствительности, обычно в нижних конечностях. Поражение черепномозговых нервов и центральной нервной системы (ЦНС) встречается редко.

Со стороны ЖКТ в 31% случаев встречается боль в животе, редко – диарея, холецистит, язвенный колит, желудочно-кишечное кровотечение. У половины больных отмечаются поражения кожи в виде пальпируемой пурпуры конечностей, подкожных узелков (особенно в голове и конечностях), эритематозной сыпи и крапивницы. Поражения почек наблюдаются у $1/4$ больных и в отличие от других ANCA-ассоциированных васкулитов протекают в легкой форме [70].

Поражение кожи относится к наиболее частым клиническим проявлениям ЭГПА. На коже пациентов обнаруживают внесосудистые гранулемы, наиболее распространенным кожным проявлением является нетромбоцитопеническая пальпируемая пурпура [71]. Биопсия кожи легко выполнима, но не является основным диагностическим методом при установлении диагноза ЭГПА.

Число эозинофилов в периферической крови увеличено от 5 000 до 20 000 клеток/мкл (> 10%), часто повышен уровень IgE сыворотки [72]. Эозинофилия БАЛ часто достигает > 60%. Уровень эозинофилии крови и концентрация лейкотриена E4 в моче – чувствительные биомаркеры активности болезни. Исследование функции легких выявляет обструкцию дыхательных путей у 70% пациентов. Несмотря на то, что ОФВ₁ может временно улучшиться при терапии ГКС, обструкция дыхательных путей сохраняется у 40% пациентов [14, 73].

На рентгенограмме легких обычно появляются двусторонние участки уплотнения легочной ткани. КТВР грудной клетки выявляет субплевральную консолидацию, имеющую лобулярное распространение, центрилобулярные узелки, уплотнение стенок бронхов и междольковых перегородок (рис. 4). Также могут иметь место указания на гиперинфляцию, медиастинальную или внутригрудную лимфаденопатию, наличие выпота в плевральных полостях или перикарде. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с ХЭП, другими формами ANCA-ассоциированных васкулитов, легочных ангиитов и гранулематозов [74, 75].

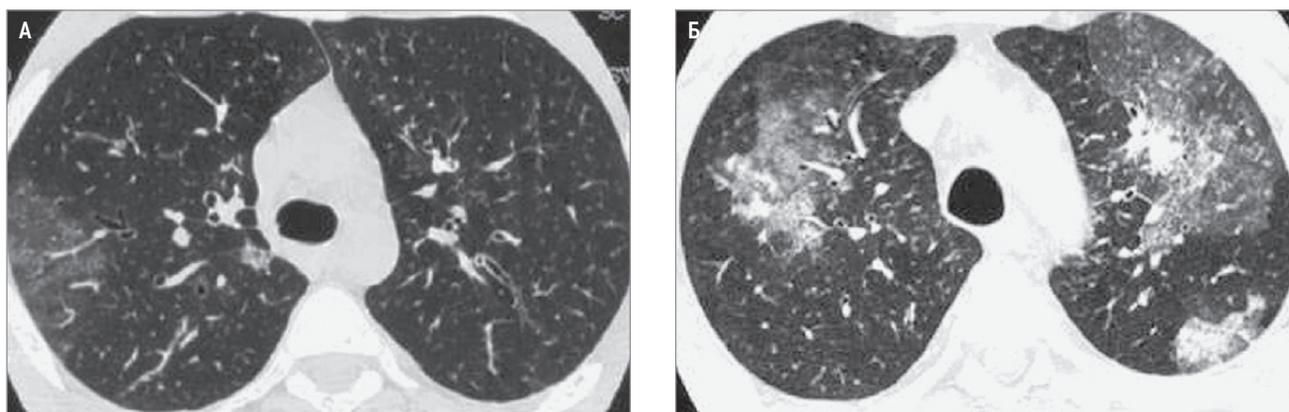


Рис. 4. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом: А – участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в субплевральных отделах верхней доли правого легкого; Б – 2-сторонние участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, расположенные в центральных отделах и субплеврально, окруженные зонами «матового стекла». Компьютерная томография высокого разрешения

К состояниям, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике, связанным с 2 основными характеристиками ЭГПА – ЭЗЛ и системным васкулитом мелких сосудов, относятся:

- эозинофильные заболевания легких:
 - ХЭП;
 - ОЭП;
 - АБЛА;
 - паразитарные инвазии;
 - лекарственная эозинофилия;
 - синдром Леффлера;
 - ИГЭС;
 - злокачественные гемобластозы;
- васкулиты мелких и средних сосудов:
 - гранулематоз с полиангиитом (ГПА);
 - узелковый полиартериит;
 - микроскопический полиангиит (МПА).

В плане дифференциального диагноза, основные исследования включают анализы крови: клинический анализ с подсчетом количества эозинофилов, СОЭ, С-реактивный белок, иммуноглобулины с их подклассами (особенно IgG), ревматоидный фактор, антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCA), эозинофильный катионный протеин (ЭКП), витамин В12 (повышается при миелопролиферативных заболеваниях), а также скрининг функции почек и анализ мочи. Определение гибридного гена *FIP1L1/PDGFR* и исследование кала на яйца паразитов должно проводиться на ранних этапах диагностики. ANCA помогают при дифференциальной диагностике ЭГПА и других (особенно инфекционных и гематологических) эозинофильных заболеваний. Аналогичным образом, обнаружение химерного гена указывает на миелопролиферативный ГЭС [76]. Дифференциальный диагноз лимфоцитарных форм ГЭС является более сложной задачей, так как большинство лабораторий не проводят клональный анализ циркулирующих лимфоцитов или определение продуцируемых ими цитокинов, что могло быть полезным в этих ситуациях.

Дополнительные исследования включают КТВР легких и околоносовых пазух, а также функциональ-

ные методы, в частности электромиографию и исследование легочной функции. И, наконец, бронхоскопия с взятием БАЛ и биопсия почки проводятся пациентам с тяжелыми и быстро прогрессирующими клиническими проявлениями.

ЭГПА был исключен из большинства рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по ANCA-ассоциированным васкулитам из-за его редкости и уникальных особенностей, таких как участие эозинофилов в патогенезе. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению пациентов с ЭГПА [77]. ГКС обычно используются в качестве индукционной терапии, уменьшают количество эозинофилов посредством прямого и косвенного механизмов [78] и эффективны в уменьшении эозинофильного воспаления.

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения препаратами различных групп (ГКС, иммунодепрессанты и ГИБТ) значительно изменили течение болезни, улучшили прогноз и общую выживаемость пациентов с ЭГПА. Лечение проводят высокими дозами ГКС, начиная с пульс-терапии преднизолоном в течение 1–3 дней, затем пациентов переводят на пероральный прием преднизолона 30–80 мг в сутки в течение длительного времени. При резистентности к ГКС показана комбинация с иммунодепрессантами (азатиоприн, циклофосфамид), которая повышает выживаемость больных, однако может быть ассоциирована с развитием грозных осложнений [76, 79].

В последние годы появились результаты крупных РКИ об успешном применении меполизумаба (гуманизированного моноклонального антитела к IL-5) при лечении пациентов с ЭГПА с целью достижения и поддержания ремиссии, а также при рефрактерной форме заболевания [80, 81]. В РФ в 2019 г. меполизумаб зарегистрирован для терапии взрослых пациентов с ЭГПА в дозе 300 мг подкожно каждые 4 нед. [82]. На основании имеющихся данных лечение меполизумабом приводит к стабилизации состояния пациентов, успешному снижению дозы оральных ГКС, отмене иммунодепрессантов, уменьшению

частоты рецидивов ЭГПА с удлинением ремиссии. Также на фоне лечения меполизумабом удается снизить побочные эффекты ГКС (остеопороз, катаракта и др.) и иммунодепрессантов (цитопения, токсическое поражение печени и др.).

Имеются публикации об эффективности терапии иммуноглобулином человека, моноклональными антителами к IgE (омализумаб) [83], IL-5/IL-5R (реслизумаб и бенрализумаб) [84, 85], CD20 (ритуксимаб) [86], TNF- α (инфликсимаб) [87]. Однако лечение сопряжено с тяжелыми побочными эффектами [56, 88].

При своевременном выявлении и лечении ЭГПА имеет благоприятный прогноз с 5-летней выживаемостью 90% [89]. Рецидив наблюдается в 20–30% случаев и проявляется небольшой лихорадкой, болями в суставах и системными симптомами.

Идиопатический гиперэозинофильный синдром

Определение «идиопатический гиперэозинофильный синдром» предложено *M.J. Chusid et al.* в 1975 г. [90]. Для этого синдрома характерны 3 особенности: стойкая эозинофилия периферической крови $> 1\,500$ клеток/мкл, сохраняющаяся > 6 мес.; отсутствие данных в пользу паразитарных, аллергических и других известных причин эозинофилии; предполагаемые признаки и симптомы поражения органов, в том числе гепатоспленомегалия, органические шумы в сердце, застойная сердечная недостаточность, патология ЦНС, легочный фиброз, лихорадка, потеря веса или анемия [74]. В опубликованных *M.J. Chusid et al.* 14 случаях ИГЭС было включено 2 пациента с «длительной доброкачественной гиперэозинофилией», 3 – с эозинофильным лейкозом, 1 – с возможным ЭГПА [90]. Позже опубликованные случаи ИГЭС также оказались неоднородными, у пациентов с типичной картиной хронического заболевания появились осложнения со стороны сердца. В настоящее время диагноз ИГЭС ставится при гиперэозинофилии крови $> 1\,500$ клеток/мкл и отсутствии другой причины эозинофилии.

Как показали проведенные исследования, в отличие от гиперэозинофилии, которая, как правило, носит реактивный неклональный характер (как при паразитарных заболеваниях), к ИГЭС может привести клональная пролиферация лимфоцитов, продуцирующих эозинофилопоэтические хемокины («лимфоцитарный вариант» ГЭС), или клональная пролиферация клеточного ростка эозинофилов («миелопролиферативный вариант» ГЭС или хронический эозинофильный лейкоз) [91, 92]. Термин «идиопатический» целесообразно использовать в случаях, не относящихся к указанным вариантам ГЭС [93]. «Лимфоцитарный вариант» ГЭС регистрируется у 30% пациентов, является результатом продукции хемокинов, особенно IL-5. «Миелопролиферативный вариант» ГЭС (или хронический эозинофильный лейкоз) составляет от 20 до 30% случаев, развивается в результате активации тирозинкиназой рекомбинантного белка, образующегося

при комбинации генов *FIP1L1-PDGFR α* [94]. Диагноз подтверждается при исследовании хромосомной перестройки и расшифровке рекомбинантного гена *FIP1L1-PDGFR α* , которые должны систематически выполняться у пациентов с ГЭС. Обнаружение перестройки гена *FIP1L1-PDGFR α* достаточно для постановки диагноза миелопролиферативного варианта ГЭС [95].

В основном возраст пациентов составляет 20–50 лет, причем мужчины болеют в 9 раз чаще женщин [96]. В 12% случаев гиперэозинофилия крови обнаруживается случайно [97]. Содержание эозинофилов в редких случаях может превышать 50 000 клеток/мкл и 70% лейкоцитов крови [14]. Основные симптомы – слабость и усталость (26%), кашель (24%) и одышка (16%) [97].

Поражение легких встречается у 40% больных ИГЭС и связано с сердечной недостаточностью, приводящей к отеку легких. У $\frac{1}{4}$ пациентов имеются симптомы БА [98]. Сердечно-сосудистая патология (одышка, рестриктивная кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, митральная регургитация, кардиомегалия) встречается у 58% пациентов и является одной из основных причин заболеваемости и смертности [96, 97]. Для ИГЭС также характерен эндомикардиальный фиброз, который предшествует начальной стадии острого некротического тромботического процесса [96]. Эхокардиография демонстрирует классические особенности ИГЭС, включающие пристеночный тромб, облитерацию верхушек желудочков и вовлечение задней створки митрального клапана [99]. Другие осложнения ИГЭС включают неврологические (тромбоэмболию, дисфункцию ЦНС и периферические невропатии) и кожные (эритематозные зудящие папулы и узелки, крапивницу и ангиоотек) проявления [96]. Также были описаны тромбоэмболическая болезнь, полинейропатия, патология ЖКТ, печени, почек и суставов [74].

Рентгенологические изменения при ИГЭС встречаются у $\sim 40\%$ больных [90, 97] и включают плевральный выпот, легочные эмболии, локальные или диффузные интерстициальные, или альвеолярные недолевые затемнения, более выраженные при тяжелой сердечной недостаточности. Плевральный выпот встречается в 50% случаев [74]. КТВР грудной клетки демонстрирует узелки с венчиком вокруг локальных или диффузных участков «матового стекла» преимущественно в периферических отделах [14, 98].

У больных ИГЭС эозинофилия БАЛ может превышать 70% [100]. Однако чаще умеренная эозинофилия БАЛ сочетается с выраженной эозинофилией периферической крови [101]. Концентрация триптазы тучных клеток в сыворотке крови повышена, в костном мозге могут быть обнаружены диспластические тучные клетки, у некоторых пациентов встречаются малые критерии системного мастоцитоза [102]. Гистологическое исследование демонстрирует выраженную эозинофильную инфильтрацию

органов, в т.ч. легких, с деструкцией архитектоники и участками некрозов [14].

При лечении пациентов с миелопролиферативным вариантом ГЭС препаратом «первой линии» является иматиниб, особенно при выявлении рекомбинантного белка FIP1L1-PDGFR [103]. После отмены иматиниба не бывает рецидивов заболевания. У некоторых пациентов прием иматиниба в низкой дозе необходим для поддержания длительной ремиссии [104]. ГКС рекомендованы при лимфоцитарном варианте ГЭС (с ответом только у половины больных) и на этапе мультиорганного поражения [105]. При отсутствии лечения быстро развивается рестриктивная сердечная недостаточность.

Другие методы лечения включают химиотерапевтические препараты (гидроксимочевина, винкристин, этопозид), циклоспорин А [96], ингибиторы JAK-киназ [106], алемтузумаб, интерферон (IFN)- α [15, 107], сочетание IFN- α с гидроксимочевиной при лечении миелопролиферативного варианта [108], меполизумаб [109–111], бенрализумаб [112], декспраимепексол [113]. В недавнем исследовании 2-й фазы, посвященном изучению эффективности лирентелимаба (гуманизованное нефукозилированное моноклональное антитело IgG1, нацеленное на Siglec-8 – иммуноглобулин-подобные лектины, связывающие сиаловую кислоту) у пациентов с эозинофильным гастритом и дуоденитом, получавших активное лечение, наблюдалось значительное снижение количества эозинофилов в крови и тканях и улучшение симптомов [114].

Прогноз при ИГЭС заметно улучшился. В первых публикациях 3-летняя выживаемость составляла 12% [90]. Позже 10-летняя выживаемость составила 70%, а 5-летняя выживаемость – 80% [97]. Это свидетельствует о том, что прогресс в области молекулярной биологии может обеспечить лучший прогноз у пациентов с ранее неподдающимся лечению заболеванием.

Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит

Рассматривать гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит (ГОб) как отдельное заболевание предложили *J.F. Cordier et al.* в 2013 г. [115]. Ранее единичные случаи эозинофильного бронхиолита были описаны японскими авторами [116]. ГОб включает следующие критерии: 1) эозинофилия периферической крови $> 1\ 000$ клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ $> 25\%$; 2) персистирующая обструкция дыхательных путей, не поддающаяся лечению высокими дозами ингаляционных бронходилататоров и ГКС; 3) эозинофильный бронхиолит при биопсии легких и/или прямые признаки бронхиолита при КТВР органов грудной клетки: центрилобулярные узелки (вследствие перибронхиальных утолщений) и мелкие разветвленные затемнения [115, 117] (рис. 5).

Содержание эозинофилов в периферической крови было повышено в среднем до 2 700 клеток/мкл,

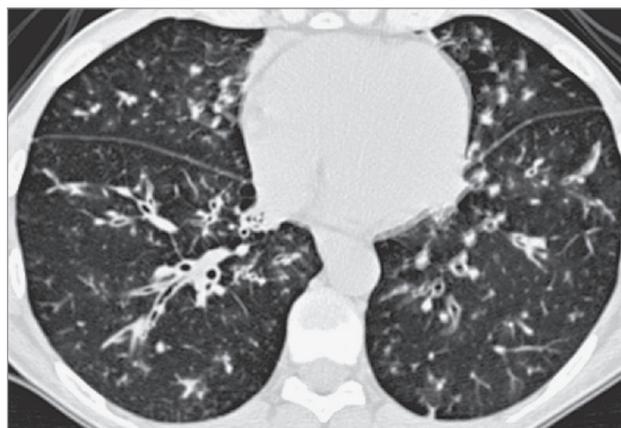


Рис. 5. Гиперэозинофильный облитерирующий бронхиолит; центрилобулярные узелки (нодулярные структуры) преимущественно в субплевральных отделах легких, локально приобретающие вид Y-образных структур (симптом «дерева в почках»), расширенные бронхи 4–5-й генераций, утолщение стенок бронхов, в некоторых бронхах – признаки бронхиального секрета (центральные бронхоэктазы с содержимым). Компьютерная томография высокого разрешения

а эозинофилия БАЛ составила в среднем 63%. Обструкция дыхательных путей часто тяжелая, но обратимая при терапии оральными ГКС во всех случаях [115]. Клинические и функциональные проявления часто рецидивируют при снижении дозы преднизолона < 15 мг в сутки. Это предполагает, что недиагностированный и/или вялотекущий ГОб может быть причиной необратимой обструкции при хронических ЭЗЛ. В отдельных случаях ГОб может возникнуть у больных БА, АБЛА, ЭГПА, или может быть вызван лекарственными препаратами, особенно миноциклином [115]. В ряде сообщений о клинических случаях предполагается, что биологические препараты, нацеленные на эозинофилы, также могут быть полезны при лечении ГОб [118].

Эозинофильные заболевания легких известной природы

Эозинофильные пневмонии, вызванные паразитарной инфекцией

Эозинофилию способна вызывать почти любая паразитарная инвазия тканей, исключение составляют протозойные и неинвазивные метазойные возбудители [1, 119]. Паразитарные инфекции являются наиболее распространенной причиной ЭП в мире, и недавняя поездка пациента в эндемичные регионы должна вызвать подозрение у врача. Паразитарные ЭП возникают в основном у людей после заражения гельминтами (большими многоклеточными червеобразными гельминтами) и особенно нематодами (круглыми червями). Инфекция *Ascaris lumbricoides* может вызвать синдром Леффлера и связана с фекальным загрязнением пищи. *Strongyloides* – еще одна нематода, которая может вызывать синдром Леффлера, а также может вызывать опасное для жизни иммунодефицита состояние, называемое «синдромом гиперинфекции». Инфекцию *Strongyloides*

необходимо исключить с помощью серологического анализа, а при ее выявлении нужно пролечить до назначения ГКС по поводу ЭП. Тропическая легочная эозинофилия (ТЛЭ) эндемична для тропических регионов, включая Индостан, и вызывается лимфатическими филяриозными паразитами, такими как *Wuchereria bancrofti*.

Высокую эозинофилию периферической крови, часто с легочными инфильтратами, чаще всего вызывают следующие паразиты: *Strongyloides stercoralis*, *Schistosoma spp.*, *Dirofilaria immitis*, *Paragonimus westermani* (рис. 6), *Ancylostoma duodenale*, *Ascaris lumbricoides*, *Clonorchis sinensis*, *Cysticercus cellulosae*, *Echinococcus spp.*, *Opisthorchiasis spp.*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis* и др. [119, 120].

Ascaris lumbricoides является наиболее распространенной формой гельминтоза у человека в тропиках и субтропиках, особенно у детей. Болезнь передается через пищу или загрязненную воду. Легочные симптомы появляются в период миграции личинок в легкие, вызваны вторичной реакцией гиперчув-

ствительности. Как правило, отмечаются небольшой сухой кашель, одышка, свистящее дыхание, дискомфорт в груди и, иногда, кровохарканье, переходящие легочные инфильтраты и эозинофилия периферической крови [12]. В ряде случаев бывает транзиторная лихорадка, кожный зуд и высыпания. Эозинофилия крови может достигать 22 000 клеток/мкл [121]. Симптомы спонтанно проходят в течение нескольких дней, в то время как эозинофилия крови может сохраняться в течение нескольких недель. Пациент может отхаркивать и проглатывать личинки, что приводит к повторному попаданию в ЖКТ и к более поздней фазе кишечных проявлений. Рентгенография грудной клетки выявляет транзиторные мигрирующие инфильтраты, часто периферические. Диагноз основывается на обнаружении личинок в мокроте или желудочных смывах, а также гельминтов или их яиц в кале спустя 3 мес. после появления легочных симптомов. Лечение консервативное и включает бронходилататоры для облегчения симптомов. ГКС назначают пациентам при тяжелом пневмоните

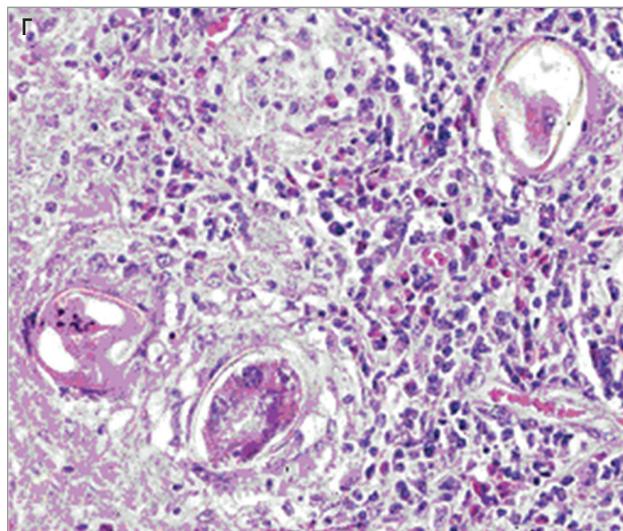
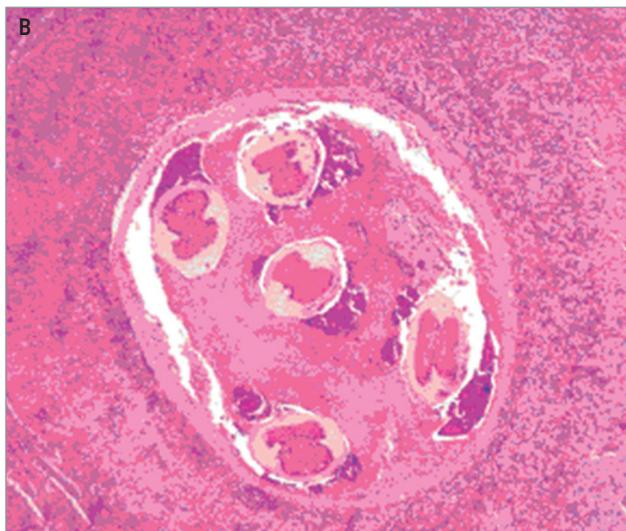
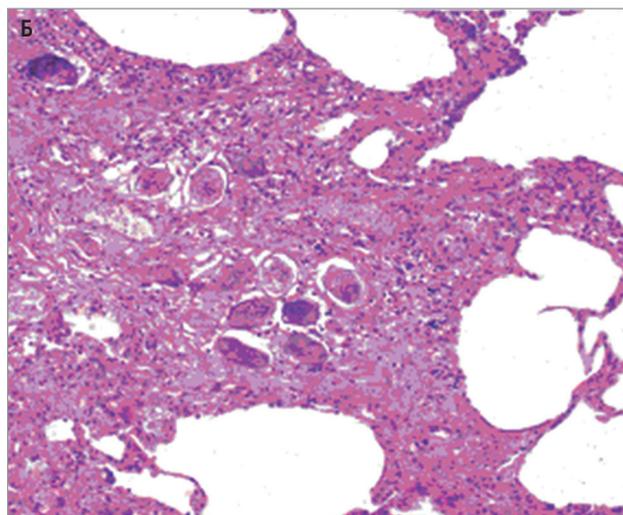
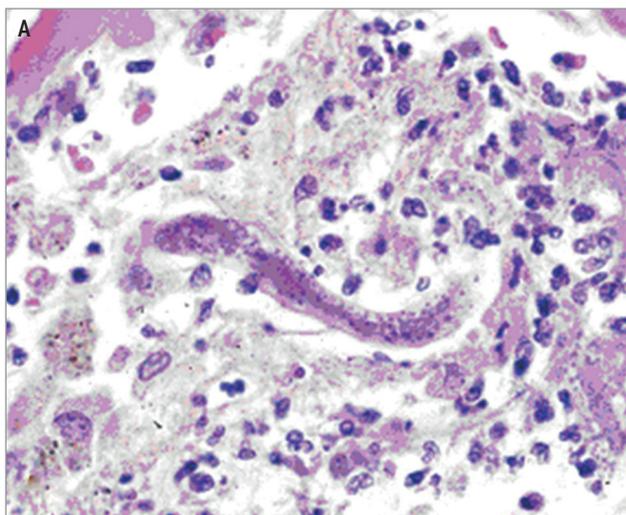


Рис. 6. Паразиты в легких: А – филяриевидная личинка *Strongyloides stercoralis* в альвеолярном пространстве с сопутствующим воспалением; Б – яйца *Schistosoma* в паренхиме легкого; В – узелок *Dirofilaria*, остатки гельминта в тромбированном сосуде; Г – *Paragonimus westermani* с желтоватыми яйцами в эозинофильном экссудате; $\times 100$

после отрицательного теста на *Strongyloides*. Противогельминтная терапия обычно не показана в легочной фазе инфекции, при наличии желудочно-кишечных симптомов и выявлении в кале *Ascaris lumbricoides* эффективна однократная доза перорального албендазола 400 мг или мебендазола 500 мг [122].

Strongyloides stercoralis является широко распространенной в тропиках и субтропиках кишечной нематодой человека, которая приводит к отложению яиц на слизистой оболочке кишечника, из которых вылупляются нитевидные личинки с уникальной способностью аутоинфицировать хозяина путем миграции через слизистую оболочку кишечника. В редких случаях *Strongyloides* может вызывать синдром Леффлера. Чаще всего, учитывая его уникальную способность к непрерывному аутоинфицированию, *Strongyloides* вызывает хроническую инфекцию, клинически проявляющуюся в виде БА, которая ухудшается при терапии ГКС, или рецидивирующей пневмонии [123]. Пациенты с ослабленным иммунитетом (ВИЧ/СПИД, лимфома, длительный прием ГКС и иммуносупрессивных препаратов) могут страдать от серьезной эндогенной диссеминированной инфекции, называемой гиперинфекционным синдромом. Около 20% госпитализированных пациентов со стронгилоидозом имеют сопутствующие хронические заболевания легких, чаще всего БА и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) [124].

Клинические проявления включают кашель, хрипы, одышку и кровохарканье, связанные с двусторонними легочными инфильтратами, иногда могут прогрессировать до ДН, абсцесса легкого, эозинофильного плеврита и ОРДС. Сообщалось о менингите и тяжелых желудочно-кишечных проявлениях, включая кишечную непроходимость, перфорацию и граммотрицательный сепсис. Эозинофилия периферической крови обнаруживается у недавно инфицированных пациентов, но часто отсутствует при развитии заболевания [125]. Эозинофилия периферической крови, связанная с пневмонией, бронхоспазмом или бронхитом, болями в животе или диареей, предполагает стронгилоидоз у пациентов, живущих или побывавших в эндемичных районах. Диагностика стронгилоидоза основывается на обнаружении личинок в образцах мокроты, БАЛ, бронхиальных смывах или кале [126, 127]. Для выявления IgG-антител к *Strongyloides* в сыворотке используется метод ИФА [128]. Из-за риска развития синдрома гиперинфекции, который сохраняется в течение многих лет, всем инфицированным пациентам назначается ивермектин 200 мкг в сутки в течение 1–2 дней при простой инфекции и ≥ 7 дней при синдроме гиперинфекции. ГКС противопоказаны.

Тропическая легочная эозинофилия возникает из-за гиперчувствительности к лимфатическим филяриозным паразитам (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*), которые являются эндемичными для Индостана и некоторых районах Китая и Африки [129], а также микрофиляриями, которых обычно не на-

ходят в крови, мокроте и кале. Личинка передается человеку через укус комара, половозрелые формы живут в лимфатических сосудах и выделяют микрофилярии, которые попадают в капиллярное русло легких. Клинические проявления могут имитировать рефрактерную БА с хрипами и приступами кашля в ночные часы, одышкой, лихорадкой, плохим аппетитом и потерей веса. Могут наблюдаться генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, перикардит и поражение опорно-двигательного аппарата. Лабораторные данные включают персистирующую гиперэозинофилию крови ($> 3\ 300$ клеток/мкл) и БАЛ (до 50%), с одновременным подъемом уровня общего IgE сыворотки $> 1\ 000$ МЕ/мл, высоким титром специфических IgE и IgG-антител к филяриям, повышением концентрации эозинофильного нейротоксина в жидкости БАЛ [130, 131], которые коррелируют с активностью заболевания [132]. При КТВР грудной клетки в большинстве случаев выявляются диффузные ретикулярно-узловатые изменения преимущественно в нижних отделах легких [133], медиастинальная лимфаденопатия. Исследование ФВД выявляет нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу, у части больных — обратимые обструктивные изменения и гипоксемию [134]. Диагностические критерии тропической легочной эозинофилии включают сильный кашель преимущественно в ночные часы, пребывание больного в эндемичных районах, повышение эозинофилов в периферической крови $> 3\ 300$ клеток/мкл и положительный клинический ответ на лечение диэтилкарбамазином [135]. Диэтилкарбамазин является препаратом выбора, продолжительность лечения составляет 3 нед. При отсутствии лечения ТПЭ может прогрессировать до необратимого повреждения легких, хронического бронхита, легочного фиброза и хронической ДН [133].

Эхинококк (собачий солитер) обитает в кишечнике собак и волков, и контакт с фекалиями, зараженными яйцами, может привести к распространению инфекции среди крупного рогатого скота. Люди, контактирующие с животными, проглатывают яйца, которые достигают кишечника и выделяют онкосферы в кровь. Онкосферы распространяются в печень, легкие и другие органы и созревают в эхинококковые кисты. Легочные эхинококковые кисты первоначально протекают бессимптомно, пока они не увеличиваются и не вызывают механическую компрессию дыхательных путей или их разрыв. Разрыв может вызвать внезапный кашель с отхождением зародышевой жидкости с соленым привкусом во рту, кровохарканье, пневмоторакс, эмпиему, лихорадку, боль в грудной клетке. Могут возникнуть свистящее дыхание, крапивница или даже анафилаксия [136]. Другие осложнения включают вторичную бактериальную инфекцию, кальцификацию и эрозию крупных сосудов. Эозинофилия периферической крови встречается у $\sim 1/4$ пациентов. Рентгенограмма выявляет типичные признаки эхинококковой кисты

легкого, иногда и дочерние кисты. Можно провести серологическое тестирование на специфический IgG. Хирургическое иссечение является окончательным методом лечения, при котором особое внимание уделяется предотвращению контаминации во время операции. Медикаментозная терапия албендазолом рассматривается в неоперабельных случаях.

Токсокароз (синдром *Larva migrans*, или синдром «блуждающей личинки») – наиболее частая причина гиперэозинофилии при гельминтозах, вызывается инвазией личинок нематод *Toxocara canis*, являющейся обычным кишечным паразитом собак, во внутренние органы человека с последующей длительной их миграцией по организму [137, 138]. Люди являются тупиковым хозяином для некоторых нематод, включая *Toxocara canis* (собачья аскарида) и *Toxocara cati* (кошачья аскарида). *Toxocara* может заражать человека, но не созреть и завершить свой жизненный цикл, мигрируя через кишечник во внутренние органы, включая легкие, сердце, мозг и глаза, вызывая воспаление и повреждение [139].

Токсокарозом чаще болеют дети в возрасте 1–5 лет, большинство случаев болезни протекают бессимптомно и остаются недиагностированными. Типичными клиническими признаками являются лихорадка, легочные симптомы (кашель, одышка, хрипы в легких), тошнота, рвота и боль в животе у 80% больных, реже судороги, гепатоспленомегалия, генерализованная лимфаденопатия, кожная сыпь и, редко, псевдоопухоль глаза. Лабораторные признаки болезни: анемия, лейкоцитоз > 100 000 клеток/мкл, 80–90% которых составляют эозинофилы, гипер-γ-глобулинемия и гипоальбуминемия, эозинофилия БАЛ [140]. Диагностика токсокароза сложная, обнаружение следовых антител в сыворотке не имеет диагностического значения, а IgM-антитела могут быть обнаружены лишь в остром периоде заболевания [140]. Рентгенография грудной клетки выявляет неспецифические легочные инфильтраты [14, 141]. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания проводится терапия альбендазолом в течение 5 дней в сочетании с ГКС [122]. Описаны случаи возникновения у взрослых тяжелой ОЭП, потребовавшей введения больших доз ГКС и проведения ИВЛ [142, 143]. В большинстве случаев прогноз благоприятный, выздоровление происходит самопроизвольно через 6–18 мес.

Парагонимус (легочная двуустка) преимущественно распространяется при употреблении в пищу сырых или недоваренных морепродуктов. С помощью уникального механизма метацеркарии образуют экзоцисты в двенадцатиперстной кишке и поперечно в брюшине и достигают легких через диафрагму. Симптомы появляются по мере перемещения личинки, включая тошноту, боль в животе, диарею, плевритную боль в груди, плевральный выпот (эозинофильный), кашель и кровохарканье. Личинки созревают во взрослых сосальщиков в легких с окружающим эозинофильным воспалением и в

конечном итоге образуют фиброзную кисту. Яйца зрелых трематод могут в дальнейшем распространяться через кашель и разрыв кисты. Наблюдается периферическая эозинофилия. Рентгенологически выявляются паренхиматозные затемнения, которые могут быть узловатыми или плохо очерченными. Иногда видны тонкостенные кисты и линейные затемнения, соответствующие местной паразитарной инвазии [144]. Диагноз ставится на основании выделения яиц в мокроте, желудочном аспирате или кале. Препарат выбора – празиквантел.

Эозинофильные пневмонии при других паразитарных инфекциях. Анкилостомоз (возбудитель нематода *Ancylostoma duodenale*) относится к кожному гельминтозу и проявляется дерматитом («ползучая сыпь»). При этом в 50% случаев может наблюдаться синдром Леффлера. Личинки анкилостомы обычно проникают через кожу при ходьбе босиком по теплой почве, загрязненной фекалиями человека, где они попадают в кровь и достигают малого круга кровообращения, альвеол и трахеи, что приводит к желудочно-кишечной инфекции. Частота повторного заражения анкилостомами очень высока. Легочные симптомы появляются через 7 дней после развития дерматита. Лечение анкилостомоза аналогично терапии аскаридоза [122].

При остром начале шистосомоза, вызываемого *Schistosoma haematobium* или *S. mansoni*, у пациентов обнаруживают транзиторные, многочисленные небольшие узелки в легких при КТВР и эозинофилию [145]. При хроническом течении шистосомоза, эмболизация яйцеклеток в мелкие артерии легких приводит к формированию гранулем, окклюзии и ремоделированию легочных артерий, в дальнейшем к легочной гипертензии, опосредованной портолегочной гипертензией [146]. Гранулемы включают лимфоциты, эозинофилы и гигантские клетки. После лечения может обнаруживаться эозинофильный пневмонит (также называемый паразитарная пневмония или реакционный Леффлер-подобный пневмонит) [147]. Это может быть вызвано выделением антигенов паразита в процессе лечения.

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

Эозинофильные пневмонии другой инфекционной природы

ЭП описана при инфицировании грибами *Coccidioides immitis*, *Bipolaris australiensis*, *Aspergillus niger* и *Bipolaris spicifera*. Кокцидиомикоз является редкой, но известной причиной острого начала ЭП и должен быть исключен в эндемичных регионах, в частности

на Юго-Западе США [148]. Лечение ЭП, связанной с кокцидиомикозом, включает противогрибковые препараты с ГКС или без них. Эозинофилия БАЛ обнаруживается при пневмоните, вызванном *Pneumocystis jiroveci* у пациентов с СПИД.

Туберкулез – еще одна респираторная инфекция, которая может вызывать легочные инфильтраты с эозинофилией периферической крови [149]. Эозинофилия обычно проходит при антимикобактериальной терапии [150]. Бактериальная или вирусная инфекция легких (например, бруцеллез, респираторно-синцитиальный вирус, грипп) редко бывает причиной ЭП.

Аллергический бронхолегочный аспергиллез и связанные синдромы

Аллергический бронхолегочный аспергиллез

АБЛА впервые описан *K.F. Hinson et al.* в 1952 г. как бронхолегочный аспергиллез, характеризующийся бронхитом, эозинофилией, бронхоэктазами и/или слизистыми пробками, а также наличием *Aspergillus fumigatus* в легких. Последующие исследования показали, что патогенез АБЛА связан с реакциями гиперчувствительности I и III типа на вдыхаемый и колонизирующий в бронхах *A. fumigatus* и характеризуется эозинофилией, высоким уровнем общего IgE сыворотки; немедленной кожной реакцией гиперчувствительности с реакцией Артюса или без нее; наличием специфических IgE-, IgG-антител и/или преципитирующих антител к *A. fumigatus*. Помимо *A. fumigatus*, *A. flavus* и *A. niger* другие мицелиальные грибы, такие как *Penicillium* и *Schizophyllum commune*, могут вызывать аналогичную патологию, называемую аллергическим бронхолегочным микозом (АБЛМ) [151].

АБЛА отличается от других легочных заболеваний тем, что грибок *Aspergillus* вызывает инвазивный легочный аспергиллез у пациентов с ослабленным иммунитетом, а аспергиллома развивается в предсуществующей полости легкого или у больных БА, связанной с *A. fumigatus* [152]. АБЛА характеризуется БА, эозинофилией и вторичными бронхоэктазами, образующимися вследствие сложных аллергических и иммунных реакций на колонизацию дыхательных путей *Aspergillus* у восприимчивых хозяев, которые

не в состоянии очистить дыхательный эпителий от спор грибков.

АБЛА развивается у взрослых пациентов с БА, преимущественно в возрасте 30–40 лет, редко выявляется у детей с БА [153, 154]. Эта тенденция хорошо согласуется с другими эозинофильными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, такими как полипозная риносинусопатия, эозинофильный средний отит, аспирин-зависимые респираторные заболевания и идиопатическая хроническая эозинофильная пневмония, что указывает на общие патогенетические механизмы, лежащие в основе этих заболеваний у взрослых [155].

Согласно имеющимся данным, в мире насчитывается > 4 млн пациентов с АБЛА. Распространенность АБЛА при БА составляет ~ 2,5% и может повышаться до 45% у пациентов с БА сенсibilизацией к *A. fumigatus* [156]. АБЛА может быть связан с аллергическим аспергиллезным синуситом, который рассматривается в качестве эквивалента синусита при АБЛА [157] и данный синдром называется синобронхиальный аллергический аспергиллез. В последнее время участились случаи АБЛА у пациентов с ХОБЛ и ее стали относить к факторам риска [158, 159].

Классические диагностические критерии АБЛА включают БА, затемнения в легких (в анамнезе), проксимальные бронхоэктазы, повышенный уровень IgE в сыворотке крови и гиперчувствительность к *A. fumigatus* (аллергическая реакция немедленного типа на *prick*-тест с антигеном *Aspergillus*), преципитирующие антитела на *A. fumigatus* и повышенный уровень специфических IgE на *A. fumigatus* [160, 161]. К другим критериям АБЛА относят отхождение слизистых пробок, наличие аспергилл в мокроте и позднюю аллергическую реакцию на внутрикожное введение антигена аспергилл [161]. У пациентов с АБЛА типичные проксимальные бронхоэктазы могут отсутствовать, такие случаи называются АБЛА-серопозитивными [162]. Международное общество микологии человека и животных (ISHAM) представляет собой рабочую группу (www.abpaworkinggroup.org), которая в 2013 г. созвала международную конференцию и сформулировала рекомендации по диагностике АБЛА [163] (табл. 4).

В рамках Японской исследовательской программы аллергического бронхолегочного микоза при

Таблица 4. Диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза, предложенные Международным обществом микологии человека и животных

Предрасполагающие болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Бронхиальная астма; • муковисцидоз
Обязательные критерии (должны присутствовать оба)	<ul style="list-style-type: none"> • Положительный кожный <i>prick</i>-тест к <i>Aspergillus</i> 1 типа (кожная гиперчувствительность немедленного типа к антигену <i>Aspergillus</i>) или повышение уровня IgE к <i>Aspergillus fumigatus</i>; • повышение уровня общего IgE (> 1 000 МЕ/мл)
Второстепенные критерии (не менее 2 из 3)	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие преципитирующих или IgG-антител к <i>Aspergillus fumigatus</i> в сыворотке; • затемнения на рентгенограмме легких, характерные для АБЛА; • эозинофилия крови > 500 клеток/мкл у пациентов, не получающих ГКС (возможно в анамнезе)

Примечание: АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез; ГКС – глюкокортикостероиды.

поддержке Японской организации медицинских исследований и разработок были разработаны новые 10-компонентные диагностические критерии АБЛА/АБЛМ для пациентов, не страдающих муковисцидозом (табл. 5).

Тяжелая форма БА относится к факторам риска АБЛА. У пациентов с отсутствием специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* вряд ли имеется АБЛА. Выделяют 5 различных форм АБЛА: острую, ремиссию, рецидивирующее обострение, ГКС-зависимую БА и терминальную (фибротическую) стадию. Однако было предложено, что легочные затемнения и эозинофилия периферической крови могут присутствовать только в острой фазе или рецидивирующих обострениях заболевания [163].

При КТВР грудной клетки выявляются бронхоэктазы с наличием или без скопления секрета в расширенных бронхах, расположенные преимущественно в центральных и верхних отделах легких [164]. Основной характеристикой АБЛА является повреждение крупных бронхов, со слизистыми пробками, содержащими аспергиллы и обтурирующими дыхательные пути, с последующим ателектазом и повреждением бронхиальной стенки. Проксимальные бронхоэктазы (в медиальной части легких от корня к грудной стенке) преобладают в верхних долях и хорошо визуализируются при КТВР грудной клетки [165]. Однако проксимальные бронхоэктазы не образуются в начале болезни, а являются осложнением АБЛА и не могут быть использованы в качестве раннего диагностического критерия [163]. Также часто определяются закупорка вязкой слизью, мозаичное

Таблица 5. Новые клинические диагностические критерии аллергического бронхолегочного аспергиллеза / аллергического бронхолегочного микоза у пациентов без муковисцидоза (по Asano K. et al., 2021 [151])

№	Критерий
1	Текущая БА или БА / астмаподобные симптомы, включая свистящее дыхание, в анамнезе
2	Эозинофилия периферической крови (> 500 клеток/мкл)
3	Повышение уровня общего IgE сыворотки (> 417 МЕ/мл)
4	Немедленная кожная гиперчувствительность или специфические IgE к мицелиальным грибам
5	Наличие преципитинов или специфических IgG к мицелиальным грибам
6	Рост мицелиальных грибов в культурах мокроты или БАЛ
7	Наличие гифов гриба в слизистых пробках из бронхов
8	Центральные бронхоэктазы при КТВР
9	Наличие слизистых пробок в центральных бронхах по данным КТВР / бронхоскопии или отхаркивание слизистой пробки в анамнезе
10	Разжиженная слизь в бронхах при КТВР

Примечание: мицелиальные грибы в критериях 4–6 должны быть идентичными; диагноз аллергического бронхолегочного аспергиллеза устанавливается при наличии ≥ 6 критериев; БА – бронхиальная астма; Ig – иммуноглобулин; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

ослабление, центрилобулярные узелки, затемнения по типу «дерева в почках». У больных БА наличие бронхоэктазов в ≥ 3 долях с центрилобулярными узелками и слизистыми пробками на КТВР с высокой вероятностью свидетельствуют об АБЛА (рис. 7) [166]. КТ-картина позволяет диагностировать АБЛА в 84% случаев ЭЗЛ [167]. По КТ-паттерну выделяют следующие варианты АБЛА: без бронхоэктазов, с бронхоэктазами, со сгустками слизи и плевропневмофиброзом [163].

Начальная стадия АБЛА характеризуется преходящими затемнениями в легких вследствие эозинофильной пневмонии или закупоркой слизи с вытекающими отсюда ателектазами сегмента или доли легкого. У больных отмечается лихорадка. Эозинофилия крови, как правило, составляет > 1 000 клеток/мкл; одновременно с появлением преходящих инфильтратов, выявляемых при рентгенографии легких, эозинофилия достигает уровня > 2 000 клеток/мкл. Мокрота содержит эозинофилы и кристаллы Шарко–Лейдена. Уровень общего IgE и специфических IgE-антител к *Aspergillus fumigatus* бывает очень высоким [168]. Повышено содержание хемокина, регулируемого тимусом и активацией (TARC) в сыворотке крови, что может быть использовано в качестве маркера для диагностики и мониторинга течения АБЛА [169]. Также для АБЛА характерны обструктивные и рестриктивные нарушения легочной вентиляции.

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

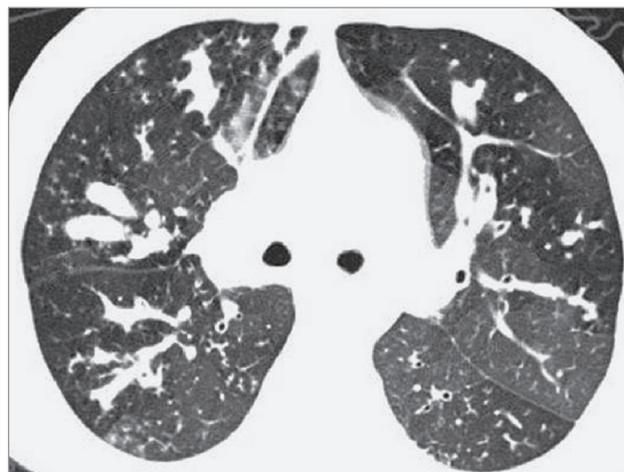


Рис. 7. Аллергический бронхолегочный аспергиллез; центральные бронхоэктазы с признаками большого количества бронхиального содержимого (бронхиальный секрет), 2-сторонние участки уплотнения легочной ткани по типу «псевдоматового стекла», сочетающиеся с зонами обычной или пониженной плотности (симптом «мозаичной перфузии»). Компьютерная томография высокого разрешения
Примечание: паттерн характерен для сочетания поражения крупных (бронхоэктазы) и мелких дыхательных путей (симптом «мозаичной перфузии») – косвенный признак поражения мелких бронхов.

и организующейся пневмонией в периферических отделах легких [170]. В 1988 г. *Bosken et al.* предложили морфологические диагностические критерии для АБЛА, основанные на изучении резецированных участков легких [171]. Согласно их данным, наличие эозинофильных слизистых пробок или бронхоцентрического гранулематоза с выраженной инфильтрацией эозинофилами, и обнаружение мицелия грибов в этих областях без тканевой инвазии свидетельствует о диагнозе АБЛА (рис. 8).

При АБЛА слизистые пробки в основном содержат эозинофилы, кристаллы Шарко–Лейдена и фибриновый экссудат, заполняющий бронхи с образованием древовидной структуры [172]. Мицелиальные грибы обнаруживаются в слизистых пробках не так плотно, как это бывает при хронических легочных микозах. Нейтрофилы иногда встречаются по периферии эозинофильных слизистых пробок. В качестве механизма образования эозинофильных слизистых пробок при различных заболеваниях предложена гибель ДНК клеток (этоз) [173]. Этоз первоначально описан в нейтрофилах, которые выделяют гранулированные белки вместе с хроматиновой ДНК ядра (нейтрофильной внеклеточной ловушкой [NETs]), обладающей бактерицидной активностью [174]. Грибы также вызывают этоз нейтрофилов, но недавние исследования показали, что нейтрофильная внеклеточная ловушка не обладает фунгицидной активностью [175].

Существующие методы лечения АБЛА, как правило, имеют низкий уровень доказательств. В дополнение к общепринятому лечению тяжелой БА (высокие дозы ингаляционных ГКС и бронходилататоры длительного действия), лечение АБЛА основывается на назначении ГКС, в т. ч. пульс-терапии, в период обострения [176]. ГКС улучшают клинические симптомы, лабораторные и рентгенологические отклонения (эозинофилия, высокий уровень IgE в сыворотке и затемнения в легких) во время острой фазы АБЛА. ГКС на длительное время назначаются пациентам с частыми обострениями и при наличии признаков прогрессирующего поражения легких. Лечение эпизодов затемнения легких может предотвратить прогрессирование АБЛА и развитие фиброза легких [177]. Ингаляционные ГКС могут снизить необходимость назначения пероральных ГКС.

Одновременный прием итраконазола с системными ГКС у пациентов с АБЛА и БА приводил к частичному / полному улучшению симптомов и рентгенологической картины, уменьшению уровня общего IgE сыворотки на $\geq 25\%$, что позволило снизить дозу ГКС [178, 179]. Также продемонстрировано, что итраконазол уменьшает содержание эозинофилов и ЭКП в мокроте, уровень общего IgE и IgG к *Aspergillus fumigatus* сыворотки, частоту обострений АБЛА и БА [180, 181]. Продолжительность лечения итраконазолом не стандартизована, препарат назначается на период не менее 4–6 мес. Эффективность лечения

и благоприятный прогноз оцениваются по клиническому и рентгенологическому улучшению, непрерывному падению уровня общего IgE в сыворотке крови на $\geq 25\%$ [163].

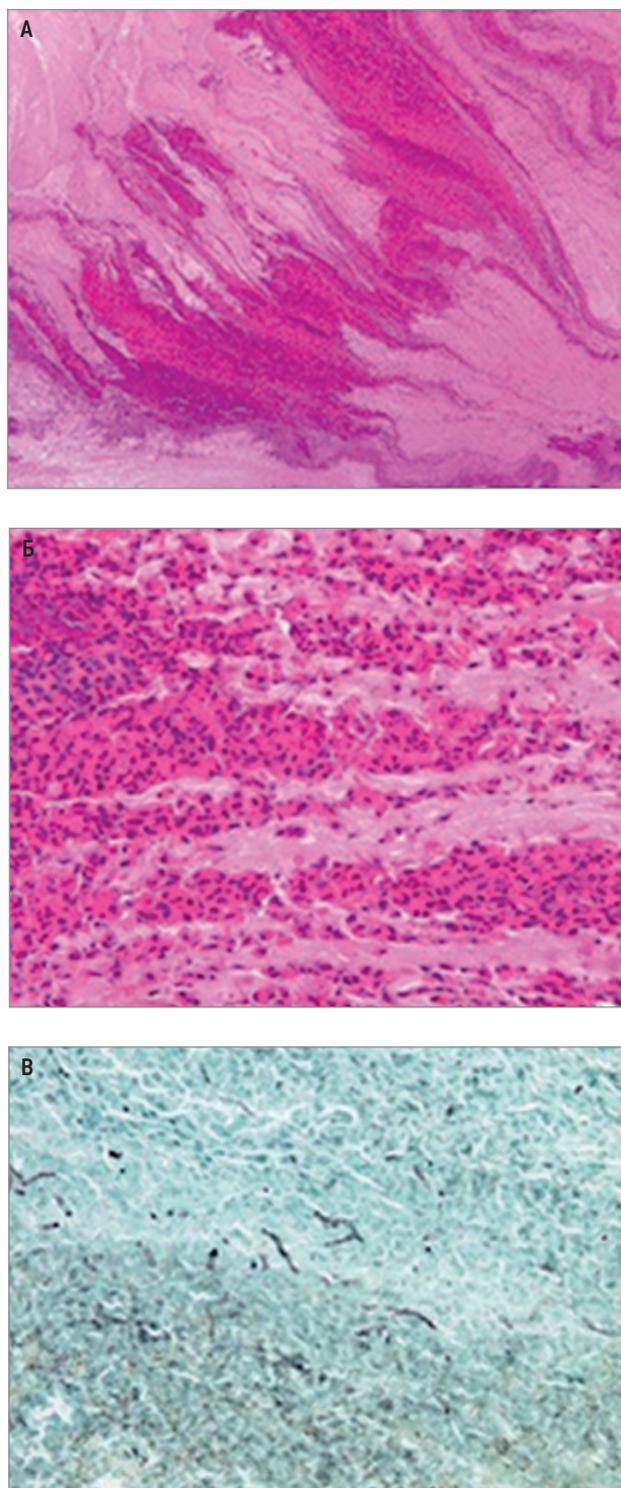


Рис. 8. Гистопатология эозинофильного муцина в бронхах при аллергическом бронхолегочном аспергиллезе: А – эозинофилы, кристаллы Шарко–Лейдена и фибриновый экссудат; окраска гематоксилином и эозином; $\times 5$; Б – окраска гематоксилином и эозином; $\times 40$; В – редкие мицелии грибов в слизистых пробках; окраска по Грококту; $\times 40$. Примечание: слизистые пробки в бронхах резецированных легких у пациента с аллергическим бронхолегочным аспергиллезом демонстрируют древовидную структуру.

Эффективность вориконазола и позаконазола при лечении АБЛА продемонстрирована лишь в единичных случаях, особенно при муковисцидозе, не доказана их большая эффективность по сравнению с итраконазолом [182]. Небулайзерная терапия липосомальным амфотерицином приводила к устойчивому улучшению состояния больных АБЛА [183]. Анти-IgE-терапия омализумабом пациентов с тяжелой БА приводит к улучшению клинических симптомов, уменьшению частоты обострений и дозы системных ГКС [184, 185].

Бронхоцентрический гранулематоз

Бронхолегочный гранулематоз (БГ) впервые описан А. Liebow в 1973 г. [186]. Это редкое заболевание характеризуется некротизирующим гранулематозным воспалением эпителия бронхов и бронхиол с хроническими воспалительными изменениями в паренхиме прилежащего легкого [187]. Гранулематозный воспалительный процесс приводит к деструкции слизистой и стенок бронхиол. С помощью окраски метенамином серебром у некоторых пациентов обнаруживают гифы грибов. Плотный воспалительный инфильтрат в большинстве случаев присутствует в перибронхиальной ткани. У больных БА с БГ эозинофилы составляют основную долю инфильтрата. Другие возможные изменения включают сосудистое воспаление и закупорку слизи [187, 188].

Около 1/2 больных с БГ составляют больные БА, у которых отмечаются лихорадка и кашель. Эозинофилия периферической крови встречается часто, как правило, > 1 000 клеток/мкл. Также обнаруживаются эозинофилия легочной ткани, мицелии грибов в биоптатах легкого и положительные культуры *Aspergillus* в мокроте [187, 188]. Рентгенологические манифестации БГ неоднородны. Имеются два доминирующих паттерна: узловые или опухолеподобные изменения и локальные участки уплотнения легочной ткани, преимущественно односторонние, располагаются в верхних отделах легких [189, 190]. КТВР легких также выявляет неспецифические признаки: объемное образование или консолидацию, затрагивающую вторичную легочную дольку с ателектазом. Поэтому необходима морфологическая верификация диагноза [190]. У этих больных может иметь место гистологический компонент АБЛА.

У половины пациентов в очагах повреждения легкого обнаруживают нейтрофилы, но не эозинофилы, они не страдают БА и причина БГ не известна [14]. В некоторых случаях выявляют инфекционную причину.

Терапия ГКС эффективна у большинства пациентов с БГ, однако до начала лечения необходимо исключить инвазивные формы микобактериальной и грибковой инфекций [1]. Пациенты, получавшие ГКС, имеют хороший прогноз, однако рецидивы часты [187].

Эозинофильные пневмонии, вызванные лекарственными препаратами, токсинами и радиационно-индуцированные

Лекарственная эозинофилия

К развитию ЭП может привести прием ~ 200 лекарственных препаратов [38]. В опубликованном обзоре антибактериальные препараты (даптомицин, миноциклин и нитрофурантоин) и противовоспалительные средства (мезаламин и сульфасалазин) являются основной причиной лекарственно-индуцированной ЭП (54% из 196 случаев) [191]. Лекарственные средства, которые могут вызывать легочные инфильтраты с эозинофилией крови, приведены в табл. 6. Наиболее часто эозинофилию вызывают антибиотики, противовоспалительные препараты, противомикробные и противоопухолевые средства, цитостатики, антидепрессанты и психотропные средства [1, 38, 192]. Токсины, включая вдыхаемые рекреационные агенты, такие как героин и кокаин, являются хорошо известными причинами ЭП. У части пациентов с радиационным поражением легких также обнаруживается ЭП.

Лекарственно-индуцированная ЭП может клинически проявляться в острой или подострой / хронической формах. Острая форма похожа на ОЭП с симптомами < 1 мес., тяжелыми клиническими проявлениями и составляет ~ 70% случаев лекарственно-индуцированной ЭП. Подострая / хроническая форма похожа на ХЭП с симптомами > 1 мес. и составляет ~ 30% случаев [191]. Эозинофилия периферической крови наблюдается в ~ 20% острых и ~ 80% хронических форм, вызванных лекарственными препаратами. К тяжелым проявлениям относят случаи лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) – DRESS-синдромом [194, 195].

Диагноз лекарственной ЭП основывается на клинико-anamnestических данных, эозинофилии крови и рентгенологических признаках. КТВР легких выявляет неспецифические признаки: периферические участки инфильтративного уплотнения легочной ткани, симптом «матового стекла» [196]. Гистологически лекарственно-индуцированная пневмония проявляется скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, а в редких случаях – лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилежающем интерстиции [14, 197].

Отказ от вызывающего заболевание препарата является краеугольным камнем терапии. У большинства больных через 7–10 дней после прекращения приема препарата число эозинофилов нормализуется. При тяжелой или рецидивирующей реакции назначаются ГКС коротким курсом [14, 198]. Терапия ГКС помогает ускорить разрешение клинических симптомов и рентгенологических инфильтратов. Доза и продолжительность терапии ГКС такие же, как и при ОЭП. Общий прогноз благоприятный.

Таблица 6. Лекарственные средства, которые могут вызывать эозинофильную пневмонию (по Brenard E. et al., 2020 [193])

Группа	Препараты (число случаев)
Антибиотики, противомикробные	Даптомицин (32), миноциклин (17), нитрофурантоин (12), азитромицин (3), дапсон (3), сульфаниламиды (2), цефтаролин (2), этамбутол (2), ампициллин (1), имипенем (1), изониазид (1), пиперациллин-тазобактам (1), цефаклор (1), кларитромицин (1), рокситромицин (1), тозуфлоксацин (1), тетрациклин (1)
Противовоспалительные	Мезаламин (32), сульфасалазин (13), ибупрофен (2), пироксикам (2), диклофенак (2), балзалазид (1), бензбромарон (1), нимесулид (1), буцилламин (1), напроксен (1)
Противомалярийные	Дапсон-пириметамин (2), фансидар (2), мефлохин (1), атоваквон + прогунил (1)
Антидепрессанты, нейролептики	Амитриптилин и мапротилин (4), венлафаксин (3), рисперидон (2), клозапин (2), тразодон (2), пароксетин (1), дулоксетин (1), сертралин (1)
Противосудорожные	Леветирацетам (3), вальпроевая кислота (3), фенитоин (3), карбамазепин (1)
Кардиологические	Амиодарон (4), мексилетин (1), дилтиазем (1), симвастатин (1), каптоприл (1), ифенпродил (1)
Противоопухолевые	Метотрексат (3), гемцитабин (2), тегафур-урацил (1), флударабин (1), аминоклутетимид (1), цисплатин (1)
Иммунотерапия	Устекинумаб (2), интерферон-α (1), инфликсимаб (1), абатацепт (1), FK-506 (1)
Препараты других групп	Ацетаминофен (3), прогестерон (2), дабигатран (1), диаминодифенил сульфон (1), камостат мезилат (1), ранитидин (1), кромогликат натрия (1)

Токсические реакции

Синдром эозинофилии-миалгии описан впервые в 1989 г. у пациентов (штат Нью-Мексика, США), длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства. Наряду с генерализованной миалгией, отеками, кожными высыпаниями, парестезиями и эозинофилией периферической крови $> 1\ 000$ клеток/мкл, у больных отмечалось поражение интерстиция легких, проявляющееся непродуктивным кашлем, одышкой и болями в грудной клетке [199, 200]. При рентгенологическом исследовании обнаруживали двусторонние легочные инфильтраты, иногда плевральный выпот. Лечение ГКС приводило к быстрому купированию клинических проявлений синдрома эозинофилии-миалгии и нормализации числа эозинофилов [201, 202].

В 1981 г. в Испании была зарегистрирована вспышка «синдрома токсического масла». Источником эпидемии явилось употребление в пищу денатурированного растительного масла, которое было маркировано как оливковое [203]. Заболели ~ 20 тыс. человек, смертность составила $> 1,5\%$. На ранней стадии заболевание проявлялось лихорадкой, кашлем, кожной сыпью, миалгией и эозинофилией до 20 000 клеток / мкл. На более поздней стадии — отеками конечностей, склеродермоподобными изменениями кожи, полинейропатией, мышечной слабостью и сгибательными контрактурами [204, 205].

Лучевая терапия

Хроническая ЭП может развиваться после лучевой терапии рака молочной железы [206, 207]. Она обнаруживается у женщин, имеющих в анамнезе БА или аллергию, в среднем через 3,5 мес. после завершения лучевой терапии. Описан случай болезни через 6 лет после завершения лучевой терапии [208]. Основны-

ми симптомами являются одышка и кашель, 1- или 2-сторонние, и, возможно, мигрирующие затемнения в легких. У всех пациентов имеется эозинофилия крови $> 1\ 000$ клеток/мкл и/или эозинофилия БАЛ $> 40\%$. Состояние больных быстро улучшается при приеме пероральных ГКС, у некоторых пациентов после лечения наступает рецидив. Этот синдром похож на организирующую пневмонию, возникающую после лучевой терапии молочной железы [209]. ЭП развивается после лучевой терапии преимущественно у больных с ранее существовавшим Th2-лимфоцитарным ответом [207, 210, 211], вместе с другими неизвестными дополнительными факторами.

Другие заболевания легких, связанные с эозинофилией

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

Бронхиальная астма

Эозинофилы играют центральную эффекторную в патофизиологических нарушениях процессах при БА [212]. Эозинофильная БА характеризуется увеличением эозинофилов в дыхательных путях и/или периферической крови. Эозинофильные гранулы являются источниками большого количества провоспалительных и токсических продуктов, которые приводят к деструкции и десквамации эпителиальных клеток бронхов, повышают проницаемость сосудов, вызывают дегрануляцию тучных клеток и базофилов [213, 214]. Имеющиеся данные подтверждают, что в основе тяжелой БА лежит эозинофильное воспаление дыхательных путей, которое напрямую связано с контролем заболевания и риском обострения [215].

Содержание эозинофилов в крови у больных БА варьирует и редко превышает 500–1 000 клеток/мкл. Сравнение различных фенотипов БА показывает, что количество эозинофилов при аллергической форме выше, чем при неатопической, и еще выше у пациентов с аспириновым фенотипом / аспирином-индуцированным респираторным заболеванием (AERD) [216–218]. У пациентов без симптомов, особенно получающих базисную терапию ГКС, количество эозинофилов часто нормальное [213]. 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 [219]. Исследования биоптатов, взятых из бронхов больных БА во время приступа или вскоре после него, также показали выраженную эозинофилию [215, 217]. В жидкости БАЛ больных БА содержание эозинофилов умеренно повышено (обычно < 5%), увеличение содержания эозинофилов в альвеолярных образцах менее выражено, чем в бронхах [220]. Хотя для эозинофильных пневмоний характерна инфильтрация бронхов эозинофилами, при БА это наблюдается не всегда.

В последние годы особое внимание уделяется эозинофильному фенотипу БА, который наблюдается у ~ 50% пациентов с тяжелым течением болезни [221]. Эозинофилы стали отличительной чертой распространенного типа тяжелой БА, которая также включает Т-хелперы 2-го типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC-2) и была обозначена как Т2-высокий эндотип [222]. Эозинофильное воспаление дыхательных путей (нередко с незначительным повышением или нормальным содержанием эозинофилов в периферической крови) является маркером ГКС-зависимой болезни, сопряжен с высоким риском обострений, и может быть мишенью для специфических ингибиторов, включая гуманизированные моноклональные антитела к IL-5 (меполизумаб и реслизумаб), рецептору IL-5 (IL-5R- α ; бенрализумаб), IL-4/IL-13 (дупилумаб), IgE (омализумаб), тимическому стромальному лимфопоэтину (TSLP) тезепелумаб и хемоаттрактанту рецептор-гомологичной молекулы Th2-хелперов (CRTH2) февипипрант [223–226].

Кроме того, у некоторых пациентов БА имеется гиперэозинофилия крови (> 1 500 клеток/мкл) или эозинофилия БАЛ (> 25%, иногда > 40%), и это состояние называется гиперэозинофильной БА [227, 228]. Гиперэозинофильная БА, как правило, протекает тяжело, часто требуется назначение высоких доз ингаляционных или даже пероральных ГКС. При этой форме болезни могут развиваться ЭГПА, АБЛА или ХЭП.

Эозинофильная ХОБЛ

В последние годы существенно возросло количество публикаций, свидетельствующих о том, что

эозинофильная ХОБЛ представляет собой отдельный фенотип заболевания с характерными клиническими особенностями и реакцией на лечение ГКС. Общепринятого определения эозинофильной ХОБЛ нет, поскольку разные исследователи использовали различные критерии и подсчет эозинофилов у пациентов с ХОБЛ. Уровень эозинофилов имеет важное значение при ведении пациентов [229, 300], несмотря на то, что роль эозинофилов в патогенезе ХОБЛ полностью не выяснена. Показана потенциальная роль эозинофилов крови в возникновении обострений и прогнозировании эффективности ГКС при лечении ХОБЛ, причем она увеличивается с повышением содержания эозинофилов [231, 232].

Цитологический анализ индуцированной мокроты показал, что эозинофильное воспаление наблюдается в 19–67% случаев ХОБЛ, в зависимости от используемого порога эозинофилов и исследуемой популяции пациентов [233]. Однако в этих исследованиях не учитывались статус курения, инфекционные обострения и прием ГКС, которые могут повлиять на уровень эозинофилов [234]. Увеличение количества эозинофилов в мокроте во время обострения ХОБЛ у некоторых пациентов [235] и повышение содержания эозинофилов в мокроте или крови при стабильной ХОБЛ может быть полезным предиктором ответа на ингаляционные ГКС (иГКС), профилактики обострений [236, 237] и использования системных ГКС (сГКС) при лечении обострения ХОБЛ [238].

Согласно Глобальной инициативе диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*), количество эозинофилов > 300 клеток/мкл считается убедительным аргументом в пользу стартовой 3-компонентной терапии (иГКС, длительнодействующие β_2 -агонисты [ДДБА] и длительнодействующие антихолинергические препараты [ДДАХ]) у пациентов группы В наряду с другими факторами (частота обострений, недавняя госпитализация по поводу обострения, БА в анамнезе). Последующая терапия иГКС рекомендуется пациентам с обострениями на фоне монотерапии ДДБА или ДДАХ (кроме уровня эозинофилов < 300 клеток/мкл) и приема комбинации ДДБА и ДДАХ (кроме уровня эозинофилов < 100 клеток/мкл) [229]. Также предложено рассматривать содержание эозинофилов < 150 клеток/мкл как отрицательный предиктор снижения частоты обострений при терапии иГКС наряду с нечастыми обострениями в анамнезе [239].

Уровень эозинофилов крови при стабильной ХОБЛ можно использовать для прогнозирования риска смертности и обострений, а количество эозинофилов в начале обострения позволяет выявить пациентов с риском худших исходов и прогнозирования риска повторной госпитализации, продолжительности госпитализации, ответ на иГКС и смертность [240].

Эозинофильный бронхит

Эозинофильный бронхит, характеризующийся эозинофилией дыхательных путей и мокроты (~ 40%) при отсутствии бронхиальной гиперреактивности или обструкции дыхательных путей, чаще всего проявляется хроническим непродуктивным кашлем [241, 242]. У пациентов с эозинофильным бронхитом уровень эозинофилии, наблюдаемый в индуцированной мокроте, БАЛ или эндобронхиальных биоптатах, сходный с таковым у пациентов с легкой БА, но не бывает инфильтрации тучными клетками гладких мышц дыхательных путей как при БА [243]. Имеются данные, что эозинофилия мокроты при эозинофильном бронхите гораздо выше, чем при БА [242]. Эозинофильный бронхит обычно хорошо отвечает на лечение иГКС [241, 244]. Прогноз эозинофильного бронхита обычно благоприятный, хотя у некоторых пациентов может развиваться хроническая обструкция дыхательных путей, и им может быть поставлен клинический диагноз БА [245, 246].

Идиопатические интерстициальные пневмонии

Умеренно повышенный уровень эозинофилов обнаруживается в БАЛ при интерстициальных идиопатических пневмониях (идиопатическом легочном фиброзе, неспецифической интерстициальной пневмонии, КОП, десквамативной интерстициальной пневмонии). Эозинофилия БАЛ – плохой прогностический признак [247, 248]. Очаговая эозинофильная пневмония была описана в случаях обычной интерстициальной пневмонии [249], и локальное обнаружение незначительного числа эозинофилов является характерной особенностью неспецифической интерстициальной пневмонии [250].

КОП характеризуется наличием инфильтрата из воспалительных клеток, фибробластов и соединительной ткани в просвете дистальных дыхательных путей. Причины организующейся пневмонии могут быть различные, например, инфекция или лекарственная реакция, или криптогенная. Типичные клинические и рентгенологические проявления (неоднородные альвеолярные затемнения) при организующейся пневмонии могут имитировать ХЭП [251]. Кроме того, возможны случаи патологического перекреста организующейся пневмонии и ХЭП – с очагами организующейся пневмонии при ХЭП и эозинофилами при организующейся пневмонии. В некоторых случаях организующаяся пневмония может возникать вследствие нелеченной ХЭП [251]. Эозинофилия БАЛ может встречаться у < 20% больных организующейся криптогенной пневмонии.

Легочный гистиоцитоз

Лангергансоклеточный гистиоцитоз легких (эозинофильная гранулема, или легочный гистиоцитоз Х) развивается в результате пролиферации клеток Лангерганса. Патологические очаги в легких представлены узелками звездчатой формы, чаще бронхиолоцентрическими, которые состоят из клеток Лангерганса,

эозинофилов, плазматических клеток и лимфоцитов [252]. Эозинофилы обычно присутствуют в начальной (активной) стадии заболевания и способствуют образованию «эозинофильной гранулемы». В ~ 25% случаев они располагаются по периферии очагов поражения. При хронической стадии заболевания эозинофилы встречаются редко или отсутствуют.

Трансплантация легких

Эозинофильный альвеолит в легких реципиента указывает на острое отторжение (тканевая эозинофилия является критерием отторжения органа после трансплантации почек, сердца, печени и поджелудочной железы). Повышение эозинофилов в периферической крови ($\geq 8\%$) и БАЛ ($\geq 2\%$) связано с плохим исходом трансплантации легких [253, 254]. Следует помнить, что эозинофильная реакция в легких реципиента также может быть результатом инфекционных агентов, например, аспергилл, синегнойной палочки или вируса Коксаки [255].

Легочная эозинофилия и COVID-19

Коронавирусная инфекция COVID-19 вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2). У пациентов с COVID-19 в острую фазу заболевания развивается лимфоцитарная инфильтрация паренхимы легких [256]. Эозинопения является важным ранним маркером тяжелого течения COVID-19, и ее наличие должно насторожить клиницистов относительно дальнейшего прогрессирования заболевания [257]. Однако уровень эозинофилов начинает повышаться при улучшении клинического состояния пациентов [258]. Сообщения о случаях заболевания предполагают предварительную связь между инфекцией SARS-CoV-2 и ОЭП. Сообщается о клиническом ухудшении состояния пациентов или повторной госпитализации после острой фазы заболевания COVID-19 [259, 260]. Типичные рентгенологические данные, сопровождающиеся эозинофилией БАЛ и реакцией на лечение ГКС, подтвердили диагноз ОЭП у этих пациентов. Однако остается неясным, может ли сам вирус или лекарства, используемые для лечения, быть провоцирующим фактором.

Другие заболевания, связанные с эозинофилией

Воспалительные заболевания

При заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных и ревматологических заболеваниях нередко наблюдается эозинофилия периферической крови как проявление генерализованного воспалительного ответа. Легкая / умеренная степень эозинофилии, вероятно, связана с частым использованием нестероидных противовоспалительных средств и ГКС [261]. Саркоидоз, иммуноопосредованное гранулематозное воспалительное заболевание, часто связан с эозинофилией периферической крови, а иногда

с умеренной эозинофилией БАЛ [262]. У 2 пациентов с саркоидозом описана посттрансплантационная легочная эозинофилия, после разрешения которой развился синдром облитерирующего бронхиолита [263]. Однако еще предстоит доказать, является ли вследствие саркоидоза или связано с сопутствующими ЭЗЛ [264].

Также ОЭП является редким, но доказанным легочным проявлением воспалительного заболевания кишечника. Ранее считалось, что ОЭП возникает исключительно как реакция на лекарственные препараты (обычно на месалазин или сульфасалазин), но описаны случаи ОЭП у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые не получали эти препараты [265].

Другие инфекционные заболевания

Эозинофилией могут сопровождаться не только паразитарные инфекции, но грибковые, микобактериальные и, в некоторых редких случаях, вирусные инфекции также могут быть связаны с легочной эозинофилией. Эозинофилия периферической крови и ОЭП выявляются при кокцидиомикозе и криптококкозе, но менее вероятно при других грибковых инфекциях, таких как гистоплазмоз и кандидоз [266, 267]. По-видимому, это связано с реакцией гиперчувствительности на грибковые патогены в дыхательных путях [268]. Недавно появились данные, свидетельствующие о значительном эозинофильном воспалении при туберкулезных поражениях легких [269]. Эозинофилия периферической крови не является обычным признаком вирусных инфекций, но была обнаружена при Т-лимфотропном вирусе-1 человека (HTLV-1) и ВИЧ-инфекциях. Хотя эти инфекции чаще всего связаны с лимфоцитарной интерстициальной пневмонией или инфекционными осложнениями при вторичных иммунодефицитах, в этих когортах встречаются пациенты с тяжелыми заболеваниями легких с эозинофилией [270].

Злокачественные заболевания

Эозинофилия периферической крови без сопутствующей легочной патологии является общим признаком многих гематологических злокачественных новообразований. У четверти больных с лимфогранулематозом обнаруживается гиперэозинофилия, которая, возможно, связана с повышением уровня ИЛ-5. У большинства больных также повышен уровень IgE [271]. Тем не менее есть редкие сообщения о случаях ОЭП или ХЭП как раннем проявлении лимфомы, чаще наблюдаемых при болезни Ходжкина и неходжкинской Т-клеточной лимфоме, а не В-клеточного происхождения [272, 273]. Кроме того, имеются сообщения о случаях редкой первичной лимфомы, ассоциированной со слизистой оболочкой легких (MALT), маскирующейся под ОЭП [274]. Эозинофильная инфильтрация легких является признаком других гематологических злокачественных новообразований, при которых наблюдается первичная эозинофильная

клональная экспансия, в отличие от эозинофилии, обусловленной высвобождением цитокинов. Такие злокачественные новообразования включают острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз и хронический эозинофильный лейкоз обычно проявляются ГЭС, как обсуждалось ранее [275].

Эозинофильная пневмония была описана у больного с раком желудка, продуцирующим гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор ГМ-КСФ и ИЛ-5 [276]. Паранеопластическая гиперэозинофилия является признанным, хотя и редким, признаком некоторых форм аденокарциномы легкого, рака щитовидной железы, плоскоклеточного рака, и в редких случаях может привести к ОЭП [277, 278]. Вероятнее всего, механизм возникновения эозинофилии связан с секрецией злокачественными клетками патологических эозинофильных хемотаксических факторов [279].

Заключение

Эозинофильные заболевания легких включают широкий спектр болезней, проявляющихся различной степенью тяжести, начиная от преходящего затемнения легочной ткани с легкими симптомами, до тяжелой острой эозинофильной пневмонии, напоминающей ОРДС. Клинико-лабораторные данные и рентгенологическая картина различных эозинофильных заболеваний легких существенно не различаются, что затрудняет установление точного диагноза. Наиболее важные факторы при диагностике легочной эозинофилии включают тщательный сбор анамнеза (история поездок, прием лекарственных препаратов, воздействие токсинов, другое), установление продолжительности и характера симптомов, в том числе бронхиальной астмы. Необходимо учитывать уровень эозинофилии крови и/или БАЛ, общего IgE, наличие внелегочных проявлений, данные КТВР грудной клетки и гистологического исследования легочной ткани, а также корреляции между ними (табл. 7).

Эозинофилия крови $> 1\ 500$ клеток/мкл сужает диагностический поиск. Тем не менее эозинофилия крови не обнаруживается в ранней стадии острой эозинофильной пневмонии и у пациентов, принимающих ГКС. Эозинофилия БАЛ ($> 25\%$) может рассматриваться в качестве главного критерия при диагностике эозинофильной пневмонии. При наличии внелегочных проявлений следует исключать такие системные эозинофильные болезни, как ЭГПА или ИГЭС, в то время как обструктивные нарушения легочной функции могут быть при АБЛА, ХЭП, ЭГПА и ГОБ.

Первичные эозинофильные пневмонии быстро отвечают на терапию ГКС, но при снижении дозы или прекращении лечения возможны рецидивы. В последние годы в клинической практике активно используется генно-инженерная биологическая терапия, прежде всего анти-ИЛ-5-препараты. Раннее распознавание и своевременное начало лечения существенно улучшают прогноз пациентов.

Таблица 7. Дифференциально-диагностические критерии эозинофильных заболеваний легких

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

Литература

1. Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150 (5 Pt 1): 1423-1438. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952571.
2. Cottin V. Eosinophilic Lung Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2023; 43 (2): 289-322. doi: 10.1016/j.iac.2023.01.002.
3. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, et al. Acute eosinophilic pneumonia: causes, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197 (6): 728-736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI.
4. Suzuki Y, Suda T. Eosinophilic pneumonia: A review of the previous literature, causes, diagnosis, and management. *Allergol Int*. 2019; 68 (4): 413-419. doi: 10.1016/j.alit.2019.05.006.
5. Barry J, Gadre A, Akuthota P. Hypersensitivity pneumonitis, allergic bronchopulmonary aspergillosis and other eosinophilic lung diseases. *Curr Opin Immunol*. 2020; 66: 129-135. doi: 10.1016/j.coi.2020.10.005.
6. Löffler W. Transient lung infiltrations with blood eosinophilia. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1956; 8 (1-2): 54-59.
7. Reeder WH, Goodrich BE. Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome). *Ann Intern Med*. 1952; 36 (5): 1217-1240.
8. Crofton JW, Livingstone JL, Oswald NC, Roberts AT. Pulmonary eosinophilia. *Thorax*. 1952; 7 (1): 1-35.
9. Carrington C, Addington W, Goff A, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med*. 1969; 280: 787-798.
10. Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, Davis WB. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N Engl J Med*. 1989; 321(9): 569-574. doi: 10.1056/NEJM198908313210903.
11. Bain GA, Flower CD. Pulmonary eosinophilia. *Eur J Radiol*. 1996; 23 (1): 3-8. doi: 10.1016/0720-048x(96)01029-7.
12. Dold C, Holland CV. Ascaris and ascariasis. *Microbes Infect*. 2011; 13 (7): 632-637. doi: 10.1016/j.micinf.2010.09.012.
13. Johkoh T, Muller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology*. 2000; 216 (3): 773-780. doi: 10.1148/radiology.216.3.r00se01773.
14. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographic*. 2007; 27 (3): 617-637. doi: 10.1148/rg.273065051.
15. Fernández Pérez ER, Olson AL, Frankel SK. Eosinophilic lung diseases. *Med Clin North Am*. 2011; 95 (6): 1163-1187. doi: 10.1016/j.mena.2011.08.006.
16. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1998; 77 (5): 299-312. doi: 10.1097/00005792-199809000-00001.
17. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1988; 67 (3): 154-162. doi: 10.1097/00005792-198805000-00002.
18. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *Eur Respir J*. 2003; 22 (1): 8-13. doi: 10.1183/09031936.03.00085603.
19. Crowe M, Robinson D, Sagar M, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 397-403. doi: 10.2147/TCRM.S157882.
20. Libby DM, Murphy TF, Edwards A, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: an unusual cause of acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis*. 1980; 122 (3): 497-500. doi: 10.1164/arrd.1980.122.3.497.
21. Houry P, Bochner BS. Consultation for elevated blood eosinophils: clinical presentations, high value diagnostic tests, and treatment options. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (5): 1446-1453. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.030.
22. Cottin V, Deviller P, Tardy F, Cordier JF. Urinary eosinophil-derived neurotoxin/protein X: a simple method for assessing eosinophil degranulation in vivo. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101 (1 Pt 1): 116-123. doi: 10.1016/S0091-6749(98)70202-7.
23. Durieu J, Wallaert B, Tonnel AB. Long-term follow-up of pulmonary function in chronic eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 1997; 10 (2): 286-291. doi: 10.1183/09031936.97.10020286.
24. Ebara H, Ikezoe J, Johkoh T, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: evolution of chest radiograms and CT features. *J Comput Assist Tomogr*. 1994; 18 (5): 737-744.
25. Gaensler EA, Carrington CB. Peripheral opacities in chronic eosinophilic pneumonia: the photographic negative of pulmonary edema. *AJR Am J Roentgenol*. 1977; 128 (1): 1-13. doi: 10.2214/ajr.128.1.1.
26. Furuiye M, Yoshimura N, Kobayashi A, et al. Churg-Strauss syndrome versus chronic eosinophilic pneumonia on high-resolution computed tomographic findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2010; 34 (1): 19-22. doi: 10.1097/RCT.0b013e3181ae2949.
27. Mochimaru H, Kawamoto M, Fukuda Y, Kudoh S. Clinicopathological differences between acute and chronic eosinophilic pneumonia. *Respirology*. 2005; 10 (1): 76-85. doi: 10.1111/j.1440-1843.2005.00648.x.
28. Hueto-Perez-de-Heredia JJ, Dominguez-del-Valle FJ, Garcia E, et al. Chronic eosinophilic pneumonia as a presenting feature of Churg-Strauss syndrome. *Eur Respir J*. 1994; 7 (5): 1006-1008.
29. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007; 27 (3): 477-492. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005.
30. Minakuchi M, Niimi A, Matsumoto H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia: treatment with inhaled corticosteroids. *Respiration*. 2003; 70 (4): 362-366. doi: 10.1159/000072898.
31. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest*. 1993; 103 (1): 162-165. doi: 10.1378/chest.103.1.162.

32. Kaya H, Gümüş S, Uçar E, et al. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012; 142 (2): 513-516. doi: 10.1378/chest.11-1881.
33. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-Strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest*. 2009; 136 (2): 507-518. doi: 10.1378/chest.08-2990.
34. Brenard E, Pilette C, Dahlqvist C, et al. Real-life study of mepolizumab in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Lung*. 2020; 198 (2): 355-360. doi: 10.1007/s00408-020-00336-3.
35. Sarkis E, Patel S, Burns K, et al. Anti-interleukin (IL)-5 as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *J Asthma*. 2020; 57 (1): 82-86. doi: 10.1080/02770903.2018.1543434.
36. Fowler C, Hoover W. Dupilumab for chronic eosinophilic pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55 (12): 3229-3230. doi: 10.1002/ppul.25096.
37. Menzella F, Montanari G, Patricelli G, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia in a patient treated with dupilumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15: 869-875. doi: 10.2147/TCRM.S207402.
38. Pneumotox On Line. <http://www.pneumotox.com>.
39. Uchiyama H, Suda T, Nakamura Y, et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2008; 133 (5): 1174-1180. doi: 10.1378/chest.07-2669.
40. 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. doi: 10.1164/rccm.2112056.
41. Harne PS, Rao S, Malik M, Shepherd Z. Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Menthol Cigarette Use: A Rare Phenomenon With a Review of Literature. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020; 8: 2324709620925978. doi: 10.1177/2324709620925978.
42. Rom WN, Weiden M, Garcia R, et al. Acute eosinophilic pneumonia in a New York City firefighter exposed to World Trade Center dust. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166 (6): 797-800. doi: 10.1164/rccm.200206-576OC.
43. Choi JY, Lim JU, Jeong HJ, et al. Association between peripheral blood/bronchoalveolar lavage eosinophilia and significant oxygen requirements in patients with acute eosinophilic pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2020; 20 (1): 22. doi: 10.1186/s12890-020-1056-7.
44. Rhee CK, Min KH, Yim NY, et al. Clinical characteristics and corticosteroid treatment of acute eosinophilic pneumonia. *Eur Respir J*. 2013; 41 (2): 402-409. doi: 10.1183/09031936.00221811.
45. Ogawa H, Fujimura M, Matsuda T, et al. Transient wheeze. Eosinophilic bronchobronchiolitis in acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 1993; 104 (2): 493-496. doi: 10.1378/chest.104.2.493.
46. Matsuno O, Takenaka R, Hiroshige S, et al. Reduced IgG levels found during acute eosinophilic pneumonia, which normalize during recovery from disease. *Respir Med*. 2008; 102 (6): 899-903. doi: 10.1016/j.rmed.2008.01.004.
47. Miyazaki E, Nureki S, Ono E, et al. Circulating thymus- and activation-regulated chemokine/CCL17 is a useful biomarker for discriminating acute eosinophilic pneumonia from other causes of acute lung injury. *Chest*. 2007; 131 (6): 1726-1734.
48. Lee JE, Rhee CK, Lim JH, et al. Fraction of exhaled nitric oxide in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012; 141 (5): 1267-1272. doi: 10.1378/chest.11-1303.
49. Kawayama T, Fujiki R, Honda J, et al. High concentration of (1→3)-beta-D-glucan in BAL fluid in patients with acute eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2003; 123 (4): 1302-1307. doi: 10.1378/chest.123.4.1302.
50. Allen J. Acute eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27 (2): 142-147. doi: 10.1055/s-2006-939517.
51. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185 (9): 1004-1014. doi: 10.1164/rccm.201202-0320ST.
52. Swartz J, Stoller JK. Acute eosinophilic pneumonia complicating *Coccidioides immitis* pneumonia: a case report and literature review. *Respiration*. 2009; 77 (1): 102-106. doi: 10.1159/000109977.
53. Jeon EJ, Kim KH, Min KH. Acute eosinophilic pneumonia associated with 2009 influenza A (H1N1). *Thorax*. 2010; 65 (3): 268-270. doi: 10.1136/thx.2009.133025.
54. Lamb AR. Periarteritis nodosa. A clinical and pathological review of the disease. With a report of two cases. *Arch Intern Med*. 1914; 14: 481-516.
55. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol*. 1951; 27 (2): 277-301.
56. 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. doi: 10.2332/allergolint.R-07-142.
57. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187-192. doi: 10.1002/art.1780370206.
58. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (1): 1-11. doi: 10.1002/art.37715.
59. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2006; 47 (5): 770-779. doi: 10.1053/j.ajkd.2006.01.026.
60. Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for EGPA. *Ann Rheum Dis*. 2022; 81 (3): 309-314. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794.
61. Lanham JG, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical

- cal approach to the Churg–Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63 (2): 65–81. doi: 10.1097/00005792-198403000-00001.
62. Shimbo J, Onodera O, Tanaka K, Tsuji S. Churg–Strauss syndrome and the leukotriene receptor antagonist pranlukast. *Clin Rheumatol*. 2005; 24 (6): 661–662. doi: 10.1007/s10067-004-1035-z.
63. Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA*. 1998; 279 (6): 455–457. doi: 10.1001/jama.279.6.455.
64. Keogh KA, Specks U. Churg–Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med*. 2003; 115 (4): 284–290. doi: 10.1016/s0002-9343(03)00359-0.
65. Fina A, Dubus JC, Tran A, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in children: data from the French RespiRare(R) cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2018; 53 (2): 1640–1650. doi: 10.1002/ppul.24089.
66. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg–Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (6): 1011–1017. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201531.
67. Srouji I, Lund V, Andrews P, Edwards C. Rhinologic symptoms and quality-of-life in patients with Churg–Strauss syndrome vasculitis. *Am J Rhinol*. 2008; 22 (94): 406–409. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3204.
68. Courand PY, Croisille P, Khouatra C, et al. Churg–Strauss syndrome presenting with acute myocarditis and cardiogenic shock. *Heart Lung Circ*. 2012; 21 (3): 178–181. doi: 10.1016/j.hlc.2011.09.002.
69. Kajihara H, Tachiyama Y, Hirose T, et al. Eosinophilic coronary periarteritis (vasospastic angina and sudden death), a new type of coronary arteritis: report of seven autopsy cases and a review of the literature. *Virchows Archiv*. 2013; 462 (2): 239–248. doi: 10.1007/s00428-012-1351-7.
70. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg–Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78 (1): 26–37. doi: 10.1097/00005792-199901000-00003.
71. Kataoka H, Tomita T, Kondo M, Masaya Mukai M. Presence of purpura is related to active inflammation in association with IL-5 in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2021; 41 (2): 449–54. doi: 10.1007/s00296-020-04672-8.
72. Guillevin L, Guittard T, Bletry O, et al. Systemic necrotizing angiitis with asthma: causes and precipitating factors in 43 cases. *Lung*. 1987; 165 (3): 165–172. doi: 10.1007/BF02714432.
73. Cottin V, Khouatra C, Dubost R, et al. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg–Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy*. 2009; 64 (4): 589–95. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01854.x.
74. Bochner BS, Gleich GJ. What targeting eosinophils has taught us about their role in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126 (1): 16–25. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.026.
75. Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3 (1): 48–57. doi: 10.1513/pats.200511-120JH.
76. Marvisi C, Sinico RA, Salvarani C, et al. New perspectives in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): report of the first meeting of the European EGPA Study Group. *Intern Emerg Med*. 2019; 14 (8): 1193–1197. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02166-5>.
77. Schleimer RP, Bochner BS. The effects of glucocorticoids on human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 1994; 94: 1202–1213. doi: 10.1016/0091-6749(94)90333-6.
78. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. French Vasculitis Study Group. Treatment of Churg–Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 (2): 586–94. doi: 10.1002/art.23198.
79. Eustace JA, Nadasdy T, Choi M. The Churg–Strauss Syndrome. *J Amer Soc Nephrol*. 1999; 10 (9): 2048–2055. doi: 10.1681/ASN.V1092048.
80. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, et al. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg–Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125 (1): 267–270. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.014
81. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017; 376 (20): 1921–32. doi: 10.1056/NEJMoa1702079.
82. Нукала, инструкция для медицинского применения №ЛПИ-004794 от 28.11.2019 (grls.rosminzdrav.ru)
83. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 2274–2282. doi: 10.1002/art.39663.
84. Wechsler ME, Hickey L, Garin M, et al. Efficacy of reslizumab treatment in exacerbation-prone patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8: 3434–3442. doi: 10.1016/j.jaip.2020.06.009.
85. Guntur VP, Manka LA, Denson JL, et al. Benralizumab as a Steroid-Sparing Treatment Option in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021; 9 (3): 1186–1193.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.054.
86. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss). *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 396–401. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206095.
87. Seeliger B, Förster M, Happe J, et al. Interferon- α for induction and maintenance of remission in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a single-center retrospective observational cohort study. *J Rheumatol*. 2017; 44: 806–814. doi: 10.3899/jrheum.160907.
88. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int*. 2007; 56 (2): 87–96. doi: 10.2332/allergolint.R-07-141.

89. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European league against rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (7): 1004–1010. doi: 10.1136/ard.2007.071936.
90. Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1975; 54: 1–27.
91. Oliver JW, Deol I, Morgan DL, Tonk VS. Chronic eosinophilic leukemia and hypereosinophilic syndromes. Proposal for classification, literature review, and report of a case with a unique chromosomal abnormality. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 107 (2): 111–117. doi: 10.1016/s0165-4608(98)00099-5.
92. Schoffski P, Ganser A, Pascheberg U, et al. Complete haematological and cytogenetic response to interferon alpha-2a of a myeloproliferative disorder with eosinophilia associated with a unique t(4;7) aberration. *Ann Hematol*. 2000; 79 (2): 95–98. doi: 10.1007/s002770050018.
93. Roufosse F, Schandene L, Sibille C, et al. Clonal Th2 lymphocytes in patients with the idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 2000; 109 (3): 540–548. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02097.x.
94. Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348 (13): 1201–1214. doi: 10.1056/NEJMoa025217.
95. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, et al. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013; 137 (2): 259–269. doi: 10.5858/arpa.2011-0597-RA.
96. Weller PF, Bubley GJ. The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood*. 1994; 83 (10): 2759–2779.
97. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC, et al. The idiopathic hypereosinophilic syndrome: clinical, pathophysiologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med*. 1982; 97 (1): 78–92. doi: 10.7326/0003-4819-97-1-78.
98. Dulohery MM, Patel RR, et al. Lung involvement in hypereosinophilic syndromes. *Respir Med*. 2011; 105 (1): 114–121. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.011.
99. Ommen SR, Seward JB, Tajik AJ. Clinical and echocardiographic features of hypereosinophilic syndromes. *Am J Cardiol*. 2001; 86 (1): 110–113. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00841-9.
100. Winn RE, Kollef MH, Meyer JI. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest*. 1994; 105 (3): 656–660. doi: 10.1378/chest.105.3.656.
101. Cordier JF, Faure M, Hermier C, Brune J. Pleural effusions in an overlap syndrome of idiopathic hypereosinophilic syndrome and erythema elevatum diutinum. *Eur Respir J*. 1990; 3 (1): 115–118.
102. Klion AD, Noel P, Akin C, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood*. 2003; 101 (12): 4660–4666. doi: 10.1182/blood-2003-01-0006.
103. Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Hypereosinophilic syndromes in the precision medicine era: clinical, molecular aspects and therapeutic approaches (targeted therapies). *Expert Rev Hematol*. 2019; 12 (12): 1077–1088. doi: 10.1080/17474086.2019.1677461.
104. Legrand F, Renneville A, Macintyre E, et al. The spectrum of FIP1L1-PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia: new insights based on a survey of 44 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2013; 92 (5): e1–e9. doi: 10.1097/MD.0b013e3182a71eba.
105. Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, et al. Hypereosinophilic syndrome subtype predicts responsiveness to glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6 (1): 190–195. doi: 10.1016/j.jaip.2017.06.006.
106. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors Tofacitinib and Ruxolitinib. *J Invest Dermatol*. 2017; 137 (4): 951–954. doi: 10.1016/j.jid.2016.10.044.
107. Yoon TY, Ahn GB, Chang SH. Complete remission of hypereosinophilic syndrome after interferon-alpha therapy: report of a case and literature review. *J Dermatol*. 2000; 27 (2): 110–115. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02131.x.
108. Demiroglu H, Dundar S. Combination of interferon-alpha and hydroxyurea in the treatment of idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol*. 1997; 97 (4): 928–930.
109. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 146 (6): 1397–1405. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.037.
110. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med*. 2008; 358 (12): 1215–1228. doi: 10.1056/NEJMoa070812.
111. Armoni Domany K, Shiran SI, Adir D, et al. The effect of mepolizumab on the lungs in a boy with hypereosinophilic syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 202 (2): e34–e35. doi: 10.1164/rccm.201907-1376IM.
112. Kuang FL, Legrand F, Makiya M, et al. Benralizumab for PDGFRA-negative hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*. 2019; 380 (14): 1336–1346. doi: 10.1056/NEJMoa1812185.
113. Panch SR, Bozik ME, Brown T, et al. Dexamipexole as an oral steroid-sparing agent in hypereosinophilic syndromes. *Blood*. 2018; 132 (5): 501–509. doi: 10.1182/blood-2018-02-835330.
114. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, et al. Anti-Siglec-8 antibody for eosinophilic gastritis and duodenitis. *N Engl J Med*. 2020; 383 (17): 1624–1634. doi: 10.1056/NEJMoa2012047.
115. Cordier JF, Cottin V, Khouatra C, et al. Hypereosinophilic obliterative bronchiolitis: a distinct, unrecognised syndrome. *Eur Respir J*. 2013; 41 (5): 1126–1134. doi: 10.1183/09031936.00099812.

116. Takayanagi N, Kanazawa M, Kawabata Y, Colby TV. Chronic bronchiolitis with associated eosinophilic lung disease (eosinophilic bronchiolitis). *Respiration*. 2001; 68 (3): 319-322. doi: 10.1159/000050518.
117. Poletti V. Eosinophilic bronchiolitis: is it a new syndrome? *Eur Respir J*. 2013; 41 (5): 1012-1013. doi: 10.1183/09031936.00041813.
118. Tomyo F, Sugimoto N, Kawamoto M, et al. Anti-interleukin 5 antibody is effective for not only severe asthma and eosinophilic pneumonia but also eosinophilic bronchiolitis. *Respirol Case Rep*. 2018; 7 (2): e00397. doi: 10.1002/rcr2.397.
119. Kuzucu A. Parasitic diseases of the respiratory tract. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 12 (3): 212-221. doi: 10.1097/01.mcp.0000219271.80804.9e.
120. Taylor AJN. Pulmonary eosinophilia. *Medicine*. 1995; 23 (8): 356-360.
121. Gelpi AP, Mustafa A. *Ascaris pneumonia*. *Am J Med*. 1968; 44 (3): 377-389.
122. Akuthota P, Weller PF. Eosinophilic pneumonias. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25 (4): 649-660. doi: 10.1128/CMR.00025-12.
123. Vadlamudi RS, Chi DS, Krishnaswamy G. Intestinal strongyloidiasis and hyperinfection syndrome. *Clin Mol Allergy*. 2006; 4: 8. doi: 10.1186/1476-7961-4-8.
124. Davidson RA. Infection due to *Strongyloides stercoralis* in patients with pulmonary disease. *South Med J*. 1992; 85 (1): 28-31. doi: 10.1097/00007611-199201000-00008.
125. Igra-Siegman Y, Kapila R, Sen P, et al. Syndrome of hyperinfection with *Strongyloides stercoralis*. *Rev Infect Dis*. 1981; 3 (3): 397-407. doi: 10.1093/clinids/3.3.397.
126. Williams J, Nunley D, Dralle W, Berk S. Diagnosis of pulmonary strongyloidiasis by bronchoalveolar lavage. *Chest*. 1988; 94 (3): 643-644. doi: 10.1378/chest.94.3.643.
127. Harris RA, Musher DM, Fainstein V, et al. Disseminated strongyloidiasis. Diagnosis made by sputum examination. *JAMA*. 1980; 244 (1): 65-66. doi: 10.1001/jama.244.1.65.
128. Jamil SA, Hilton E. The strongyloides hyperinfection syndrome. *N Y State J Med*. 1992; 92 (2): 67-68.
129. Bartoloni A, Dini F, Farese A, et al. Tropical pulmonary eosinophilia. Report of a case. *Ann Med Interne (Paris)*. 1997; 148 (4): 321-322.
130. Rohatgi PK, Smirniotopoulos TT. Tropical eosinophilia. *Semin Respir Med*. 1991; 12: 98-106.
131. O'Bryan L, Pinkston P, Kumaraswami V, et al. Localized eosinophil degranulation mediates disease in tropical pulmonary eosinophilia. *Infect Immun*. 2003; 71 (3): 1337-1342. doi: 10.1128/IAI.71.3.1337-1342.2003.
132. Savani DM, Sharma OP. Eosinophilic lung disease in the tropics. *Clin Chest Med* 2002; 23 (2): 377-396. doi: 10.1016/s0272-5231(01)00012-0.
133. Ong RK, Doyle RL. Tropical pulmonary eosinophilia. *Chest*. 1998; 113 (6): 1673-1679. doi: 10.1378/chest.113.6.1673.
134. Poh SC. The course of lung function in treated tropical pulmonary eosinophilia. *Thorax*. 1974; 29 (6): 710-712. doi: 10.1136/thx.29.6.710.
135. Cooray JH, Ismail MM. Re-examination of the diagnostic criteria of tropical pulmonary eosinophilia. *Respir Med*. 1999; 93 (9): 655-659. doi: 10.1016/s0954-6111(99)90106-3.
136. Sarkar M, Pathania R, Jhobta A, et al. Cystic pulmonary hydatidosis. *Lung India*. 2016; 33 (2): 179-191. doi: 10.4103/0970-2113.177449.
137. Schantz PM, Glickman LT. Toxocaral visceral larva migrans. *N Engl J Med*. 1978; 298 (8): 436-439. doi: 10.1056/NEJM197802232980806.
138. Chitkara RK, Krishna G. Parasitic pulmonary eosinophilia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006; 27 (2): 171-184. doi: 10.1055/s-2006-939520.
139. Sakai S, Shida Y, Takahashi N, et al. Pulmonary lesions associated with visceral larva migrans due to *Ascaris suum* or *Toxocara canis*: imaging of six cases. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186 (6): 1697-1702. doi: 10.2214/AJR.04.1507.
140. Fillaux J, Magnaval JF. Laboratory diagnosis of human toxocariasis. *Vet Parasitol*. 2013; 193 (4): 327-336. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.12.028.
141. Feldman GJ, Parker HW. Visceral larva migrans associated with the hypereosinophilic syndrome and the onset of severe asthma. *Ann Intern Med*. 1992; 116 (10): 838-840. doi: 10.7326/0003-4819-116-10-838.
142. Roig J, Romeu J, Riera C, et al. Acute eosinophilic pneumonia due to toxocariasis with bronchoalveolar lavage findings. *Chest*. 1992; 102 (1): 294-296. doi: 10.1378/chest.102.1.294.
143. Bartelink AK, Kortbeek LM, Huidekoper HJ, et al. Acute respiratory failure due to toxocara infection. *Lancet*. 1993; 342 (8881): 1234. doi: 10.1016/0140-6736(93)92212-c.
144. Kanpittaya J, Sawanyawisuth K, Vannavong A, et al. Different chest radiographic findings of pulmonary paragonimiasis in two endemic countries. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 83 (4): 924-926. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0091.
145. Schwartz E, Rozenman J, Perelman M. Pulmonary manifestations of early schistosome infection among nonimmune travelers. *Am J Med*. 2000; 109 (9): 718-722. doi: 10.1016/s0002-9343(00)00619-7.
146. de Cleva R, Herman P, Pugliese V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with hepato-splenic Mansonian schistosomiasis — prospective study. *Hepatogastroenterology*. 2003; 50 (54): 2028-2030.
147. Davidson BL, El-Kassimi F, Uz-Zaman A, Pillai K. The “lung shift” in treated schistosomiasis. Bronchoalveolar lavage evidence of eosinophilic pneumonia. *Chest*. 1986; 89 (3): 455-457. doi: 10.1378/chest.89.3.455.
148. Swartz J, Stoller JK. Acute eosinophilic pneumonia complicating *Coccidioides immitis* pneumonia: a case report and literature review. *Respiration*. 2009; 77 (1): 102-106. doi: 10.1159/000109977.

149. Garg G, Gogia A, Kakar A, et al. Persistent marked peripheral eosinophilia due to tuberculosis: a case report. *Iran J Med Sci.* 2017; 42 (1): 102-105.
150. Vijayan VK, Reetha AM, Jawahar MS, et al. Pulmonary eosinophilia in pulmonary tuberculosis. *Chest.* 1992; 101 (6): 1708-1709. doi: 10.1378/chest.101.6.1708.
151. Asano K, Hebisawa A, Ishiguro T. et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; 147 (4): 1261-1268.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.029.
152. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *Eur Respir Rev.* 2014; 23 (131): 8-29. doi: 10.1183/09059180.00007413.
153. Zhang C, Jiang Z, Shao C. Clinical characteristics of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Respir J.* 2020; 14: 440-446. doi: 10.1111/crj.13147.
154. Agarwal R, Muthu V, Sehgal IS, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Clin Chest Med.* 2022; 43(1): 99-125. doi: 10.1016/j.ccm.2021.12.002.
155. Asano K. Innate immune systems: a clue in the pathogenesis of adult-onset, eosinophilic lung diseases. *Respir Investig.* 2017; 55 (2): 93. doi: 10.1016/j.resinv.2017.02.002.
156. Chen H, Zhang X, Zhu L, et al. Clinical and immunological characteristics of *Aspergillus fumigatus*-sensitized asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Front Immunol.* 2022; 13: 939127. doi: 10.3389/fimmu.2022.939127.
157. Leonard CT, Berry GJ, Ruoss SJ. Nasal-pulmonary relations in allergic fungal sinusitis and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2001; 21 (1): 5-15. doi: 10.1385/CRIAI.21:1:5.
158. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm Med.* 2020; 20 (1): 241. doi: 10.1186/s12890-020-01259-8.
159. Mir E, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care Respir J.* 2012; 21 (1): 111. doi: 10.4104/pcrj.2012.00001.
160. Patterson KC, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146(5):1358-1368. doi: 10.1378/chest.14-0917.
161. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med.* 1977; 86 (4): 405-414. doi: 10.7326/0003-4819-86-4-405.
162. Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2 (6): 703-708. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.007.
163. Agarwal R, Chakrabarti A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy.* 2013; 43 (8): 850-873. doi: 10.1111/cea.12141.
164. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiologic findings. *RadioGraphics.* 2001; 21 (4): 825-837. doi: 10.1148/radiographics.21.4.g01j103825.
165. Mitchell TA, Hamilos DL, et al. Distribution and severity of bronchiectasis in allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *J Asthma.* 2000; 37 (1): 65-72. doi: 10.3109/02770900009055429.
166. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, et al. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1999; 173 (4): 937-942. doi: 10.2214/ajr.173.4.10511153.
167. Johkoh T, Müller NL, Akira M, et al. Eosinophilic lung diseases: diagnostic accuracy of thin-section CT in 111 patients. *Radiology.* 2000; 216 (3): 773-780. doi: 10.1148/radiology.216.3.r00se01773.
168. Gibson PG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27 (2): 185-191. doi: 10.1055/s-2006-939521.
169. Latzin P, Hartl D, Regamey N, et al. Comparison of serum markers for allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2008; 31 (1): 36-42. doi: 10.1183/09031936.00078107.
170. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedman PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction, and hypersensitivity reactions to fungi. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 111 (4): 497-537. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.497.
171. Bosken CH, Myers JL, Greenberger PA, Katzenstein AL. Pathologic features of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Am J Surg Pathol.* 1988; 12 (3): 216-222. doi: 10.1097/00000478-198803000-00007.
172. Jelihovsky T. The structure of bronchial plugs in mucoid impaction, bronchocentric granulomatosis and asthma. *Histopathology.* 1983; 7 (2): 153-167. doi: 10.1111/j.1365-2559.1983.tb02232.x.
173. Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, et al. Eosinophil ETosis and DNA traps: a new look at eosinophilic inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (8): 54. doi: 10.1007/s11882-016-0634-5.
174. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004; 303 (5663): 1532-1535. doi: 10.1126/science.1092385.
175. Gazendam RP, van Hamme JL, Tool AT, et al. Human neutrophils use different mechanisms to kill *Aspergillus fumigatus* conidia and hyphae: evidence from phagocyte defects. *J Immunol.* 2016; 196 (3): 1272-1283. doi: 10.4049/jimmunol.1501811.
176. Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomised trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J.* 2016; 47 (2): 490-498. doi: 10.1183/13993003.01475-2015.
177. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
178. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis

- complicating asthma. *Chest*. 2018; 153 (3): 656-664. doi: 10.1016/j.chest.2018.01.005.
179. Wark P. Pathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and an evidence-based review of azoles in treatment. *Respir Med*. 2004; 98 (10): 915-923. doi: 10.1016/j.rmed.2004.07.002.
180. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111 (5): 952-957. doi: 10.1067/mai.2003.1388.
181. Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2014; 43(5):1487-1500. doi: 10.1183/09031936.00139513.
182. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma*. 2012; 49 (4): 423-433. doi: 10.3109/02770903.2012.662568.
183. Godet C, Meurice JC, Roblot F, et al. Efficacy of nebulised liposomal amphotericin B in the attack and maintenance treatment of ABPA. *Eur Respir J*. 2012; 39 (5): 1261-1263. doi: 10.1183/09031936.00162311.
184. Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015; 3 (2): 192-199. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.008.
185. Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax*. 2011; 66 (6): 539-540. doi: 10.1136/thx.2010.153312.
186. Liebow AA. Pulmonary angitis and granulomatosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973; 108: 1-18.
187. Katzenstein AL, Askin FB, editors: Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease, ed 3, Philadelphia, 1997, WB Saunders.
188. Katzenstein AL, Liebow AA, Friedmann PJ. Bronchocentric granulomatosis, mucoid impaction and hypersensitivity reaction to fungi. *Am Rev Respir Dis*. 1975.111 (4): 497-537. doi: 10.1164/arrd.1975.111.4.497.
189. Robinson RG, Wehnut WD, Tsou E, et al. Bronchocentric granulomatosis. Roentgenographic manifestations. *Am Rev Respir Dis*. 1982; 125 (6): 751-756. doi: 10.1164/arrd.1982.125.6.751.
190. Ward S, Heyneman LE, Flint JD, et al. Bronchocentric granulomatosis: computed tomographic findings in five patients. *Clin Radiol*. 2000; 55 (4): 296-300. doi: 10.1053/crad.1999.0380.
191. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia: a review of 196 case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (4): e9688. doi: 10.1097/MD.00000000000009688.
192. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011; 124 (7): 588-597. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017.
193. Brenard E, Pilette C, Dahlqvist C, et al. Real-life study of mepolizumab in idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. *Lung*. 2020; 198 (2): 355-360. doi: 10.1007/s00408-020-00336-3.
194. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 693. e1-14; quiz 706-8. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
195. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (5): 709. e1-9; quiz 718-20. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.032.
196. Souza CA, Müller NL, Johkoh T, Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2006; 186 (2): 368-373. doi: 10.2214/AJR.04.1847.
197. Criado PR, Criado RF, Avancini Jde M, SANTI CG. 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. doi: 10.1590/s0365-05962012000300013.
198. Schreiber J. Medikamentös induzierte Lungenerkrankungen. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011; 136 (13): 631-634. doi: 10.1055/s-0031-1274553.
199. Hertzman PA, Clauw DJ, Kaufman LD, et al. The eosinophilia-myalgia syndrome: status of 205 patients and results of treatment 2 years after onset. *Ann Intern Med*. 1995; 122 (11): 851-855. doi: 10.7326/0003-4819-122-11-199506010-00008.
200. Klarskov K, Gagnon H, Racine M, et al. Peak AAA fatty acid homolog contaminants present in the dietary supplement L-Tryptophan associated with the onset of eosinophilia-myalgia syndrome. *Toxicol Lett*. 2018; 294:193-204. doi: 10.1016/j.toxlet.2018.05.027.
201. Allen JA, Peterson A, Sufit R, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (11): 3633-3639. doi: 10.1002/art.30514.
202. Tazelaar HD, Myers JL, Drage CW, et al. Pulmonary disease associated with L-tryptophan-induced eosinophilic myalgia syndrome. Clinical and pathologic features. *Chest*. 1990; 97 (5):1032-1036. doi: 10.1378/chest.97.5.1032.
203. Alonso-Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. 1986; 15 (3): 200-212. doi: 10.1016/0049-0172(86)90017-x.
204. Alonso-Ruiz A, Calabozo M, Perez-Ruiz F, Mancebo L. Toxic oil syndrome. A long-term follow-up of a cohort of 332 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1993; 72 (5): 285-295. doi: 10.1097/00005792-199309000-00001.
205. Posada de la Paz M, Díaz-Guerra E, Alonso-Ferreira V, et al. Toxic oil syndrome: health-related quality-of-life assessment using the SF-36 Health Survey. *Int J Epidemiol*. 2022; 51 (2): 491-500. doi: 10.1093/ije/dyab127.
206. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. Se-

- min Respir Crit Care Med. 2006; 27 (2):192-197. doi: 10.1055/s-2006-939522.
207. Cottin V, Frogner R, Monnot H, et al. Chronic eosinophilic pneumonia after radiation therapy for breast cancer. *Eur Respir J.* 2004; 23 (1): 9-13. doi: 10.1183/09031936.03.00071303.
208. Chaaban S, Salloum V. Chronic eosinophilic pneumonia in a breast cancer patient post radiation therapy: a case report. *Respir Care.* 2014; 59 (5): e81-e83. doi: 10.4187/respcare.02458.
209. Crestani B, Valeyre D, Roden S, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome primed by radiation therapy to the breast. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158 (6): 1929-1935. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9711036.
210. Miranowski AC, Ditto AM. A 59-year-old woman with fever, cough, and eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (3): 483-488. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60918-0.
211. Cottin V, Cordier JF. Eosinophilic pneumonia in a patient with breast cancer: idiopathic or not? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; 97 (4): 557-558. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60951-9.
212. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med.* 1990; 323 (15): 1033-1039. doi: 10.1056/NEJM199010113231505.
213. Kroegel C. The role of eosinophils in asthma. *Lung.* 1990; 168 (Suppl.): 5-17. doi: 10.1007/BF02718107.
214. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2023. Updated May 2023. Available from: www.ginasthma.org.
215. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160 (3): 1001-1008. doi: 10.1164/ajrccm.160.3.9812110.
216. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *Clin Respir J.* 2009; 3 (4): 198-206. doi: 10.1111/j.1752-699X.2009.00162.x.
217. Nelson RK, Bush A, Stokes J, et al. Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 465-473. doi: 10.1016/j.jaip.2019.11.024.
218. Corren J, Du E, Gubbi A, Vanlandingham R. Variability in Blood Eosinophil Counts in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9: 1224-1231.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2020.10.033.
219. Wever AM, Wever-Hess J, Hensgens HE, Hermans J. Serum eosinophil cationic protein (ECP) in chronic asthma. Relationship to spirometry, flow-volume curves, PC₂₀, and exacerbations. *Respir Med.* 1994; 88 (8): 613-621. doi: 10.1016/s0954-6111(05)80010-1.
220. Van Vyve T, Chanez P, Lacoste JY, et al. Comparison between bronchial and alveolar samples of bronchoalveolar lavage fluid in asthma. *Chest.* 1992; 102 (2): 356-361. doi: 10.1378/chest.102.2.356.
221. Pavord ID. Eosinophilic phenotypes of airway disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10 (Suppl): S143-S149. doi: 10.1513/AnnalsATS.201306-168AW.
222. Pavlidis S, Takahashi K, Kwong FNK, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J.* 2019; 53 (1): 1800938. doi: 10.1183/13993003.00938-2018.
223. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020; 55: 1900588 [https://doi.org/10.1183/13993003.00588-2019].
224. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019; 68(2):158-166. doi: 10.1016/j.alit.2019.01.004.
225. Parnes JR, Molfino NA, Colice G, et al. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy.* 2022; 15: 749-765. doi: 10.2147/JAA.S275039.
226. Bakakos A, Loukides S, Bakakos P. Severe Eosinophilic Asthma. *J Clin Med.* 2019; 8(9): 1375. doi: 10.3390/jcm8091375
227. Cordier JF. Asthmes hyperéosinophiliques. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.* 2004; 44: 92-95.
228. Cordier JF, Freymond N, Cottin V. [Hypereosinophilic asthma]. *Rev Prat.* 2011; 61 (3): 325-326.
229. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2023 // www.goldcopd.com.
230. David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A. Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax.* 2021; 76 (2): 188-195. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215167.
231. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone/formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192 (4): 523-525. doi: 10.1164/rccm.201502-0235LE.
232. Weissler JC, Adams TN. Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung.* 2021; 199: 589-595. doi: 10.1007/s00408-021-00492-0.
233. Wu HX, Zhuo KQ, Cheng DY. Prevalence and baseline clinical characteristics of eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review. *Front Med.* 2019; 6: 282. doi: 10.3389/fmed.2019.00282.
234. Mathioudakis AG, Bikov A, Foden P, et al. Change in blood eosinophils following treatment with inhaled corticosteroids may predict long-term clinical response in COPD. *Eur Respir J.* 2020; 55: 1902119. doi: 10.1183/13993003.02119-2019.
235. Gao J, Chen B, Wu S, Wu F. Blood cell for the differentiation of airway inflammatory phenotypes in COPD exacerbations. *BMC Pulm Med.* 2020; 20 (1): 50. doi: 10.1186/s12890-020-1086-1.
236. Gao J, Zhang M, Zhou L, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 1287-1293. doi: 10.2147/COPD.S134998.
237. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to

- the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3 (6): 435-442. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00106-X.
238. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184 (6): 662-671. doi: 10.1164/rccm.201104-0597OC.
239. Southworth T, Beech G, Foden P, et al. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J.* 2018; 52(1):1800427. doi: 10.1183/13993003.00427-2018.
240. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med.* 2017; 5 (9): 747-759. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30217-5.
241. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax.* 2002; 57 (2): 178-182. doi: 10.1136/thorax.57.2.178.
242. Niimi A, Amitani R, Suzuki K, et al. Eosinophilic inflammation in cough variant asthma. *Eur Respir J.* 1998; 11 (5): 1064-1069. doi: 10.1183/09031936.98.11051064.
243. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, et al. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax.* 2003; 58 (6): 528-532. doi: 10.1136/thorax.58.6.528.
244. Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1 Suppl): 116S-121S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.116S.
245. Ryttilä P, Metso T, Heikkinen K, et al. Airway inflammation in patients with symptoms suggesting asthma but with normal lung function. *Eur Respir J.* 2000; 16 (5): 824-830. doi: 10.1183/09031936.00.16582400.
246. Park SW, Lee YM, Jang AS, et al. Development of chronic airway obstruction in patients with eosinophilic bronchitis. A prospective follow-up study. *Chest.* 2004; 125: 1998-2004. doi: 10.1164/arrd.1987.135.1.26.
247. Turner-Warwick ME, Haslam PL. The value of serial bronchoalveolar lavages in assessing the clinical progress of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135 (1): 26-34. doi: 10.1164/arrd.1987.135.1.26.
248. Rudd RM, Haslam PL, Turner-Warwick M. Cryptogenic fibrosing alveolitis: relationships of pulmonary physiology and bronchoalveolar lavage to response to treatment and prognosis. *Am Rev Respir Dis.* 1981; 124 (1): 1-8. doi: 10.1164/arrd.1981.124.1.1.
249. Yousem SA. Eosinophilic pneumonia-like areas in idiopathic usual interstitial pneumonia. *Mod Pathol.* 2000; 13 (12): 1280-1284. doi: 10.1038/modpathol.3880234.
250. Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns. Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24 (1): 19-33. doi: 10.1097/0000478-200001000-00003.
251. Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J.* 2006; 28 (2): 422-446. doi: 10.1183/09031936.06.00013505.
252. Radzikowska E. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *Adv Respir Med.* 2017; 85 (5): 277-289. doi: 10.5603/ARM.a2017.0046.
253. Kaes J, Van der Borght E, Vanstapel A, et al. Peripheral Blood Eosinophilia Is Associated with Poor Outcome Post-Lung Transplantation. *Cells.* 2020; 9 (11): 2516. doi: 10.3390/cells9112516.
254. Verleden SE, Ruttens D, Vandermeulen E, et al. Elevated bronchoalveolar lavage eosinophilia correlates with poor outcome after lung transplantation. *Transplantation.* 2014; 97 (1): 83-89. doi: 10.1097/TP.0b013e3182a6bae2.
255. Yousem SA. Graft eosinophilia in lung transplantation. *Hum Pathol.* 1992; 23 (10): 1172-1177. doi: 10.1016/0046-8177(92)90036-3.
256. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018; 23 (2): 130-137. doi: 10.1111/resp.13196.
257. Krishnamurthy V, Sujatha KJ, Kumar TA, et al. A study to evaluate the role of eosinophil count as a prognostic marker for assessing the outcome in patients with COVID-19 infection. *Ann Afr Med.* 2022; 21(3): 278-282. doi: 10.4103/aam.aam_41_21.
258. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020; 75 (7): 1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
259. Descalzo V, Salvador F, Sansano I, et al. Acute eosinophilic pneumonia associated with SARS-CoV-2 infection. *Arch Bronconeumol.* 2021; 57: 50-52. doi: 10.1016/j.arbres.2020.12.009.
260. Murao K, Saito A, Kuronuma K, et al. Acute eosinophilic pneumonia accompanied with COVID-19: a case report. *Respirol Case Rep.* 2020; 8 (9): e00683. doi: 10.1002/rcr2.683.
261. Kargili A, Bavbek N, Kaya A, et al. Eosinophilia in rheumatologic diseases: a prospective study of 1000 cases. *Rheumatol Int.* 2004; 24 (6): 321-324. doi: 10.1007/s00296-004-0469-6.
262. Renston JP, Goldman ES, Hsu RM, Tomashefski JF Jr. Peripheral blood eosinophilia in association with sarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 2000; 75 (6): 586-590. doi: 10.4065/75.6.586.
263. Gerhardt SG, Tuder RM, Girgis RE, et al. Pulmonary eosinophilia following lung transplantation for sarcoidosis in two patients. *Chest.* 2003; 123 (2): 629-632. doi: 10.1378/chest.123.2.629.
264. Takahashi A, Konno S, Hatanaka K, et al. A case of sarcoidosis with eosinophilia in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid. *Respir Med Case Rep.* 2013; 8: 43-46. doi: 10.1016/j.rmcr.2013.01.004.
265. Ji XQ, Wang LX, Lu DG. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (37): 13501-11. doi: 10.3748/wjg.v20.i37.13501.

266. Alsibai DK, Aissaoui H, Adenis A, et al. Cytological spectrum of pulmonary histoplasmosis diagnosed by bronchoalveolar lavage: 12 years of experience in French Guiana. *J Fungi*. 2021; 7 (7): 576. doi: 10.3390/jof7070576.
267. Yamaguchi H, Komase Y, Ikehara M, et al. Disseminated cryptococcal infection with eosinophilia in a healthy person. *J Infect Chemother*. 2008; 14 (4): 319-324. doi: 10.1007/s10156-008-0618-z.
268. Swartz J, Stoller JK. Acute eosinophilic pneumonia complicating *Coccidioides immitis* pneumonia: a case report and literature review. *Respiration*. 2009; 77 (1): 102-106. doi: 10.1159/000109977.
269. Bohrer AC, Castro E, Hu Z, et al. Eosinophils are part of the granulocyte response in tuberculosis and promote host resistance in mice. *J Exp Med*. 2021; 218 (10): e20210469. doi: 10.1084/jem.20210469.
270. Hedayati-Moghadam M, Rezaee SAR, Boskabady MH, et al. Human T-cell leukemia virus type 1 changes leukocyte number and oxidative stress in the lung and blood of female BALB/c mice. *Adv Biomed Res*. 2021; 10: 6. doi: 10.4103/abr.abr_117_20.
271. Di Biagio E, Sánchez-Borges M, Desenne JJ, et al. Eosinophilia in Hodgkin's disease: a role for interleukin 5. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 110 (3): 244-251. doi: 10.1159/000237294.
272. Kunimasa K, Arita M, Arai Y, et al. Peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified (PTCL-NOS) in a patient with hypereosinophilic syndrome showing multiple nodules on chest computed tomography. *Intern Med*. 2011; 50 (20): 2417-2421. doi: 10.2169/internal-medicine.50.5936.
273. Thiruchelvam JK, Penfold CN, Akhtar S. Chronic eosinophilic pneumonia associated with T-cell lymphoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002; 31 (1): 112-114. doi: 10.1054/ijom.2001.0112.
274. Liu Y, Tangsun Y, Xiao Y, et al. Pulmonary infiltration with eosinophilia complicated with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a case report. *Oncol Lett*. 2016; 12 (13): 1818-1820. doi: 10.3892/ol.2016.4841.
275. Zanelli M, Smith M, Zizzo M, et al. A tricky and rare cause of pulmonary eosinophilia: myeloid/lymphoid neoplasm with eosinophilia and rearrangement of PDGFRA. *BMC Pulm Med*. 2019; 19 (1): 216. doi: 10.1186/s12890-019-0967-7.
276. Horie S, Okubo Y, Suzuki J, Isobe M. An emaciated man with eosinophilic pneumonia. *Lancet*. 1996; 348 (9021): 166. doi: 10.1016/s0140-6736(96)00145-6.
277. Wehbe H, Kozah M, Koubaisi SA. Lung adenocarcinoma with paraneoplastic hyper-eosinophilia not responding to pembrolizumab. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2021; 15: 11795484211030164. doi: 10.1177/11795484211030164.
278. Ream S, Natarajan P, Gupta S, et al. Paraneoplastic Hypereosinophilia in Poorly Differentiated Adenocarcinoma of the Lung. *Cureus*. 2023; 15 (1): e34386. doi: 10.7759/cureus.34386.
279. Valent P, Degenfeld-Schonburg L, Sadovnik I, et al. Eosinophils and eosinophil-associated disorders: immunological, clinical, and molecular complexity. *Semin Immunopathol*. 2021; 43 (3): 423-438. doi: 10.1007/s00281-021-00863-y.

Информация об авторе

Анаев Эльдар Хусеевич — д. м. н., профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-43; e-mail: el_anaev@hotmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3672-9242>)