



## Эозинофильная пневмония в аллергологической практике

С.В. Царёв

Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ.

В обзоре представлен современный взгляд на лёгочные эозинофилии. Лёгочная эозинофилия определяется как инфильтрация эозинофилов в дыхательные пути, интерстиций и альвеолы. Общепринятое определение лёгочных эозинофилий — это различные по этиологии процессы, общим признаком которых является наличие лёгочных эозинофильных инфильтратов и, как правило, эозинофилии периферической крови. Причиной лёгочной эозинофилии могут быть различные инфекции, лекарства, паразиты, аутоиммунные процессы, злокачественные новообразования, наличие обструктивных заболеваний лёгких. Отмечено отсутствие единой классификации лёгочных эозинофилий; представлены различные варианты классификаций и выделен наиболее удобный из них для использования в работе аллерголога-иммунолога.

В статье обсуждается применение термина «эозинофильная пневмония» в аллергологической практике, в частности размытость понятия, его место в разделе лёгочных эозинофилий. Эозинофильная пневмония определяется как заболевание, характеризующееся повышением содержания эозинофилов в лёгочной ткани или в промывной жидкости, полученной с помощью бронхоальвеолярного лаважа. Многие, но не все эозинофильные пневмонии связаны с эозинофилией периферической крови. В обзоре представлены характеристики двух основных вариантов болезни — острой и хронической эозинофильной пневмонии; даны варианты формулировки диагнозов при различных вариантах эозинофильной пневмонии.

**Ключевые слова:** лёгочная эозинофилия; острая эозинофильная пневмония; хроническая эозинофильная пневмония; лекарственная аллергия; гельминты

**Для цитирования:** Царёв С.В. Эозинофильная пневмония в аллергологической практике // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1413>

---

## Eosinophilic pneumonia in allergological practice

Sergey V. Tsarev

National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT.

In this article, current data on pulmonary eosinophilia are presented. Pulmonary eosinophilia is defined as the infiltration of eosinophils into the airways, interstitia, and alveoli. There are diverse processes in etiology, the common feature of which is the presence of pulmonary eosinophilic infiltrates, and as a rule, peripheral blood eosinophilia. Causes of pulmonary eosinophilia include various infections, medications, parasites, autoimmune processes, malignancies, and presence of obstructive pulmonary diseases. A unified classification of pulmonary eosinophilia is lacking, and instead, various versions of classifications have been presented. The most convenient classification option for use is also distinguished. This article discusses the historical transformation of the term “eosinophilic pneumonia” in the field of allergology, showing the lack of unambiguity in the concept of “eosinophilic pneumonia”, as well as the location of eosinophilic pneumonia in the pulmonary eosinophilia section. Eosinophilic pneumonia is defined as a disease characterized by an increase in the eosinophil content in the pulmonary tissue or bronchoalveolar lavage fluid. Most eosinophilic pneumonias are associated with peripheral blood eosinophilia. Two main variants of the disease are acute and chronic eosinophilic pneumonias. Thus, various ways to formulate diagnoses in various cases of eosinophilic pneumonia have been proposed.

**Keywords:** pulmonary eosinophilia; chronic eosinophilic pneumonia; drug hypersensitivity; parasites

**For citation:** Tsarev S.V. Eosinophilic pneumonia in allergological practice. *Russian Journal of Allergy*. 2021. Т. 18. № 1. С. 32–40. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1413>

Статья поступила 03.01.2021  
Received: 03.01.2021

Принята к печати 15.03.2021  
Accepted: 15.03.2021

Опубликована 30.03.2021  
Published: 30.03.2021

### «Эозинофильная пневмония» и «лёгочная эозинофилия»

В практической деятельности аллерголога-иммунолога среди аллергических заболеваний наиболее часто встречаются атопические. У взрослых пациентов наиболее часто встречается респираторная аллергия, прежде всего аллергический ринит и бронхиальная астма (атопический и неатопический фенотипы), а у детей — атопический дерматит. Подтверждённая эозинофильная пневмония (ЭП), особенно в амбулаторной практике, регистрируется редко, что обусловлено небольшой частотой случаев, гиподиагностикой летучей патологии и нечёткостью самой формулировки «эозинофильная пневмония».

В аллергологической практике, как правило, рассматривают две основные причины ЭП — аллергию (наиболее часто) и инфекционный процесс (микотический или паразитарный). Так, в авторитетной монографии В.И. Пыцкого и соавт. [1] ЭП обозначается как синдром Леффлера (Löffler): «Синдром Леффлера (летучие эозинофильные инфильтраты, простая лёгочная эозинофилия). <...> Этиология, по-видимому, различна, и во многих случаях этиологический фактор выявить не удастся. Значительная роль отводится гельминтам. <...> Известна также роль ингаляционных аллергенов — пыльцы растений, спор грибов, а также некоторых профессиональных аллергенов. <...> Описаны эозинофильные лёгочные инфильтраты, появление которых связывают с приёмом лекарственных препаратов (сульфаниламиды, пенициллин, производные нитрофурана)».

В современных классификациях ЭП занимают место в разделе «Лёгочные эозинофилии», при этом единой действующей международной классификации лёгочных эозинофилий нет. В устаревшей Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, Десятого пересмотра (МКБ-10) в код J82 «Лёгочные эозинофилии, не классифицируемые в других рубриках» включены «эозинофильная астма», «пневмония Леффлера» и «тропическая (лёгочная) эозинофилия», а «классифицируемые в других рубриках» — это, прежде всего, J17.2 «Пневмония при микозах» и J17.3 «Пневмония при паразитозах». Таким образом, в главном действующем классификаторе болезней такого заболевания, как ЭП, нет, значит, его можно классифицировать по коду J82 либо по уточнённой этиологии (аллергический бронхолёгочный аспергиллёз, АБЛА; лекарственная аллергия, паразитарные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, васкулиты). При онкологических заболеваниях возникновение ЭП является паранеопластической реакцией и так же классифицируется в основном заболевании. Всё

это приводит к размытости понятия «эозинофильная пневмония».

В научной литературе, дискутируя об ЭП, авторы часто используют термин «лёгочная эозинофилия». Некоторые авторы рассматривают ЭП как разновидность лёгочных эозинофилий, не связанную с другими заболеваниями и синдромами. В то же время в научно-практической литературе летучие лёгочные инфильтраты при паразитарной инвазии и АБЛА также принято называть ЭП. Так, одним из критериев диагностики АБЛА является наличие инфильтратов в лёгких (транзиторных или перманентных).

Общепринятое определение лёгочных эозинофилий (синоним: pulmonary infiltration with eosinophilia — *PIE-синдром*) — это различные по этиологии процессы, объединённые такими общими признаками, как лёгочные эозинофильные инфильтраты и, как правило, эозинофилии периферической крови, при этом при ЭП обычно отмечается мигрирующий, транзиторный, летучий характер затемнений на рентгенограмме (или компьютерной томограмме), а при некоторых других лёгочных эозинофилиях такой летучести нет.

Патоморфологически в группу лёгочной эозинофилии входят летучие эозинофильные лёгочные инфильтраты, эозинофильные гранулёмы, плевральные эозинофилии, васкулиты различной этиологии, в том числе лекарственной. Гистологически в полостях альвеол определяются эозинофилы с различным числом макрофагов, а также внутриальвеолярный белковый экссудат. Типичен некроз внутриальвеолярного клеточного инфильтрата, но не интерстициальный. Встречаются эозинофильные абсцессы, состоящие из центрального некроза с эозинофилами, окружённого палисадообразно расположенными гистиоцитами. Васкулит без некроза может затрагивать мелкие ветви лёгочных артерий и вен с периваскулярной (иногда трансмуральной) инфильтрацией эозинофилами и другими воспалительными клетками [2].

### Современные классификации лёгочных эозинофилий и эозинофильной пневмонии

Как уже было сказано выше, единой классификации лёгочных эозинофилий нет, и это вносит определённую путаницу в практическую врачебную деятельность. Простой и практичный вариант — это разделение лёгочной эозинофилии на следующие группы:

- 1) простая, острая и хроническая ЭП;
- 2) лёгочная эозинофилия с астматическим синдромом;
- 3) лёгочная эозинофилия с системными проявлениями.

Другое классификационное разделение — на первичную (идиопатическую) и вторичную (пара-

зитарную, аллергическую) лёгочную эозинофилию. Идиопатическую, в свою очередь, делят на системное и изолированное (очаговое) поражение. Два основных изолированных варианта представлены острой и хронической ЭП [3, 4].

Ещё одна классификация — более детальная, хотя и не самая всеохватывающая из всех существующих, выглядит следующим образом [5]:

- 1) идиопатические лёгочные эозинофилии:
  - простая лёгочная эозинофилия;
  - острая ЭП;
  - хроническая ЭП;
  - идиопатический гиперэозинофильный синдром;
- 2) вторичные лёгочные эозинофилии:
  - АБЛА;
  - бронхоцентрический гранулематоз;
  - паразитарные инвазии;
  - лекарственные реакции;
- 3) эозинофильные васкулиты:
  - аллергический гранулематозный ангиит (синдром Чарджа—Стросса);
  - узелковый периартериит;
- 4) другие:
  - гемобластозы;
  - токсические реакции;
  - осложнения лучевой терапии.

Следует уточнить, что васкулиты вполне можно отнести в группу идиопатических эозинофилий, а радиационные и токсические лёгочные эозинофилии — в группу вторичных. Нужно также иметь в виду, что наряду с АБЛА возможен и другой аллергический бронхолёгочный микоз — АБЛА-подобный синдром, обусловленный не *Aspergillus fumigatus*, а другим родом грибов. В мире зарегистрировано около 150 случаев такого неаспергиллёзного плесневого микоза.

### Характеристика основных вариантов эозинофильной пневмонии

**Синдром Леффлера.** Некоторая путаница в терминологии характерна и для наиболее распространённой — простой — формы ЭП, или синдрома Леффлера (Леффлера; Löffler's syndrome). Иногда простая ЭП относится к идиопатическим лёгочным эозинофилиям (см. выше), но чаще термины «простая ЭП» и «синдром Леффлера» объединяют для обозначения ЭП с известной этиологией. Впервые такую форму ЭП описал профессор Цюрихского университета Вильгельм Леффлер в 1932 г. [6], представив 4 пациентов с минимальными клиническими проявлениями со стороны дыхательных путей, гиперэозинофилией и самостоятельно разрешающимися инфильтратами, диагностированными по данным рентгенографии. Основной этиологический фактор этого заболевания — паразитарная (гельминтная) инвазия (аскариды, острицы, токсокары,

анкилостомы, стронгилоиды и др.). Это наиболее частая причина ЭП во всём мире. В исходном описании синдрома было упомянуто инфицирование *Ascaris*. Известны случаи синдрома Леффлера при инвазии простейшими (токсоплазма, амёбы).

ЭП, индуцированную лекарствами, также относят к синдрому Леффлера. Иногда в эту же группу включают микогенную ЭП (ЭП в рамках АБЛА). Однако правильнее её рассматривать отдельно в соответствии с вышеприведёнными классификациями.

Гельминты могут привести к развитию ЭП при инвазии в лёгкие, транзитном присутствии в лёгких в рамках жизненного цикла или при попадании в лёгочную ткань через кровоток. Описан случай массового заболевания ЭП вследствие инфицирования аскаридами при употреблении салата.

При ЭП, вызванной аскаридами, инфицирование происходит фекально-оральным путём. При стронгилоидозе и анкилостомах — через кожу. Дальнейший путь гельминтов одинаков: оседая в кишечнике, они выделяют яйца, затем личинки, проникающие через венозный кровоток к лёгким, мигрируют через бронхи и трахею, снова попадая в тонкий кишечник. Лёгочные симптомы в основном возникают во время миграции в лёгкие. Лёгочная двуустка (*Paragonimus*) обычно передаётся при употреблении в пищу сырых или недоваренных морепродуктов, в частности крабов и раков, которые служат вторичными хозяевами в жизненном цикле организма.

Простая ЭП имеет следующую клиническую картину:

- незначительные бронхолёгочные симптомы: сухой или малопродуктивный кашель, иногда повышение температуры тела, слабость и потливость, ощущение лёгкой болезненности в области трахеи, которую связывают с раздражением слизистой оболочки трахеи при транзитном прохождении там личинок аскарид или других гельминтов; аускультативно — скудные хрипы в грудной клетке, возможно появление лёгких симптомов бронхиальной обструкции; возможно и бессимптомное течение;
- при рентгенографии лёгких выявляются летучие инфильтраты округлой или овальной формы в обоих лёгочных полях, чаще расположенные субплеврально, разрешающиеся без формирования рубцовых изменений в лёгочной ткани;
- повышение уровня эозинофилов в крови и мокроте, повышение уровня общего IgE.

Характерно лёгкое течение заболевания, возможно самостоятельное разрешение процесса через несколько дней или недель. В случае гельминтоза эффективны противогельминтные препараты. Редко возникающее затяжное течение болезни связано с включением в процесс иммунокомплексных реакций.

**Синдром Вайнгартена.** К паразитарным лёгочным эозинофилиям относят также тропическую эозинофилию, или синдром Вайнгартена (Weingarten's syndrome) [7]. Заболевание, проявляющееся гиперэозинофилией, спастическим бронхитом, лихорадкой, увеличением лимфатических узлов, очаговыми инфильтративными изменениями в лёгких, вызывают круглые черви филярии. Встречается в странах всех континентов с тропическим и субтропическим климатом.

**Хроническая ЭП** обычно расценивается как идиопатическая, т.е. заболевание с неизвестной этиологией. Некоторые авторы указывают на возможную этиологическую роль лекарственных препаратов. Хроническая ЭП составляет менее 3% случаев различных интерстициальных заболеваний. Однако это наиболее распространённая ЭП в нетропических регионах, для которых в целом нехарактерны паразитарные инфекции. Болезнь встречается в любой возрастной группе, но редко у детей. В 2 раза чаще болеют женщины, средний возраст на момент постановки диагноза — 45 лет. До 2/3 пациентов в анамнезе имеют астму и/или атопию, экзему, полипоз носа, крапивницу [8]. Большинство пациентов — некурящие (курильщики около 10%), что контрастирует с острой ЭП (см. ниже), при которой гораздо чаще в анамнезе отмечено курение. Имеются также сведения о предшествующей лучевой терапии рака груди как предрасполагающем факторе.

Термин «хроническая ЭП» был введён в клиническую практику в 1969 г., когда С.В. Carrington с соавт. [9] описали группу из 9 больных женщин с общими клиническими проявлениями (снижение массы тела, ночной пот, прогрессирующая одышка), из них шестеро страдали бронхиальной астмой, характер течения которой существенно изменился — присоединились симптомы общей интоксикации. Выявленные лёгочные инфильтраты, расположенные по периферии и имитирующие наличие жидкости в плевральной полости, в отличие от простой ЭП спонтанно не разрешались.

В научной литературе можно встретить термин «синдром Лера—Киндберга» [10], которым принято обозначать хроническую ЭП с плевральным выпотом и некоторыми особенностями клинической картины: внезапным и острым началом болезни; септической температурой, которая держится неделями; нередко ознобом с потливостью; выраженными катаральными явлениями; эозинофилией и лейкоцитозом. Течение болезни хроническое, но прогноз благоприятный.

В настоящее время основными общепризнанными клиническими проявлениями хронической ЭП являются:

- кашель (иногда с мокротой, редко кровохарканье), одышка, повышение температуры тела, потливость, отсутствие аппетита, снижение

массы тела в течение нескольких недель или месяцев;

- повышенное количество эозинофилов в периферической крови, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже (в лаваже всегда более 25%);
- периферические (преимущественно в области верхушек лёгких, аксиллярно) облаковидные инфильтраты при рентгенографии органов грудной клетки, иногда феномен матового стекла, редко — плевральный выпот.

Приблизительно в 50% случаев хроническая ЭП возникает у больных бронхиальной астмой.

В гистологической картине — скопления эозинофилов и лимфоцитов в альвеолах и интерстиции, интерстициальный фиброз без сопутствующего артериита.

Основной метод лечения — длительное (более месяца) применение глюкокортикоидов. Клиническая и рентгенологическая положительная динамика наблюдается уже в первые дни лечения. Ответ на стероиды — обычно резкое улучшение симптомов в течение 24–48 ч — помогает подтвердить диагноз. Однако необходимо учитывать возможность быстрого рецидива болезни в случае преждевременной отмены глюкокортикоидов. Однако даже при адекватной продолжительности лечения у большинства больных хронической ЭП в течение ближайших месяцев или года болезнь рецидивирует. Строго говоря, клиническое течение болезни позволяет говорить не о хронической пневмонии, а о рецидивирующей пневмонии с подострым течением. Рецидив не указывает на отсутствие эффекта терапии, худший прогноз или более тяжёлое течение. Пациенты продолжают отвечать на кортикостероиды, как и раньше. Терапия кортикостероидами после постановки диагноза обязательна, поскольку менее 10% пациентов выздоравливают спонтанно. Кроме того, хроническая ЭП иногда приводит к необратимому фиброзу, хотя смертельный исход крайне редок.

В качестве альтернативной терапии рассматривается использование моноклональных антител. Описаны единичные и относительно успешные случаи применения омализумаба (анти-IgE), меполизумаба, реслизумаба (анти-ИЛ-5) [11]. Потенциально возможно применение дупилумаба (анти-ИЛ-4 в комбинации с анти-ИЛ-13). Другие потенциальные мишени терапии — ИЛ-25, ИЛ-33, которые в основном продуцируются эпителиальными клетками дыхательных путей и индуцируют выработку цитокинов Th2-типа, включая ИЛ-5 и ИЛ-13.

В то же время диагноз хронической ЭП иногда ошибочно ставится больным с синдромом Чарджа—Стросса, и при проведении биологической терапии нельзя забывать о возможности демаскировки синдрома Чарджа—Стросса при отмене глюкокортикоидов у этих пациентов [12].

**Острая ЭП** — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся острой фебрильной гипоксической дыхательной недостаточностью, ассоциированной с диффузными инфильтратами на рентгенограмме и лёгочной эозинофилией, — впервые описано J.N. Allen и соавт. относительно недавно — в 1989 г. [13, 14]. Острая ЭП принципиально отличается от простой и хронической ЭП тяжестью течения, острой, быстро развивающейся дыхательной недостаточностью.

Случаи заболевания довольно редки. Учитывая клинические проявления, маловероятно попадание такого пациента к аллергологу-иммунологу, скорее, с ним встретится врач скорой медицинской помощи, врач общей практики (участковый терапевт), пульмонолог.

Этиология острой ЭП остаётся неизвестной (идиопатическая лёгочная эозинофилия), но предполагается острая реакция гиперчувствительности на неустановленный ингаляционный антиген у здорового человека. Существует сильная корреляция между курением сигарет, особенно недавним дебютом курения, и развитием болезни. В одном из исследований 32 из 33 пациентов были курильщиками в начале болезни, 21 пациент начал курить в течение 1 мес до начала заболевания, а у 6 других в последнее время наблюдалось значительное увеличение количества выкуриваемых сигарет [15]. Триггером могут выступать самые разнообразные поллютанты: из описанных — очистка коптильни, цистерн; исследования пещер; мотокросс в пыльных условиях; ремонт дома; воздействие слезоточивого газа. Описана острая ЭП у пожарного Нью-Йорка при воздействии пыли от взрыва Центра международной торговли, а также у американских солдат в Ираке после песчаных бурь.

Предполагается, что патогенез воспалительного каскада острой ЭП может быть различным [16]. Некоторые инфекционные патогены могут вызывать ЭП путём непосредственного воздействия на клетки дыхательных путей и паренхимы лёгких с последующим продуцированием цитокинов и хемокинов, ответственных за привлечение эозинофилов. Центральным звеном реакции на антиген (аллерген, инфекционный патоген, ингаляционный токсин), повреждающим эпителиальные клетки, является продукция ИЛ-33. Уровень цитокина значительно повышен у пациентов с острой ЭП. Определённые грибы или паразиты, воздействуя на альвеолярные эпителиальные клетки, вызывают секрецию ИЛ-33 и тимусного стромального лимфопоэтина (TSLR), которые являются мощными индукторами врождённых лимфоидных клеток 2-го типа, соответственно, опосредующих иммунный ответ 2-го типа. При вдыхании сигаретного дыма дополнительно к ИЛ-33 стимулируется продукция ИЛ-8 из активированных эпителиальных клеток, что приводит к активации

нейтрофилов, макрофагов/дендритных клеток.

Патогенез острой ЭП, спровоцированной лекарственными препаратами, ещё менее изучен. Показано, что лекарства, воздействуя на эндотелий, стимулируют выработку фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), активирующего макрофаги/дендритные клетки.

Таким образом, у предрасположенных людей, предположительно, в ответ на триггер происходит каскад иммунных событий, приводящий к генерации цитокинов с последующим массовым привлечением и активацией эозинофилов в лёгких. Повреждение эпителиальных, а также эндотелиальных клеток может вызвать устойчивую продукцию ИЛ-33, а привлечение и активация врождённых лимфоидных клеток 2-го типа в слизистой оболочке дыхательных путей может привести к быстрой генерации Th2-поляризирующих цитокинов (ИЛ-5 и ИЛ-13), которые дополнительно усиливают привлечение и активацию эозинофилов в повреждённом лёгком.

Клинические проявления могут напоминать респираторный дистресс-синдром взрослых, характеризующийся острой дыхательной недостаточностью на фоне диффузной инфильтрации, отёка, альвеолярного коллапса, или десквамативную интерстициальную пневмонию (ассоциированное с курением воспаление лёгких с выраженной мононуклеарной инфильтрацией).

Основные клинические проявления:

- миалгия, повышение температуры тела, боль в грудной клетке с быстрым возникновением и нарастанием одышки; аускультативно — крепитирующие хрипы;
- интенсивные инфильтраты при рентгенографии разнообразной локализации, двусторонние, распространяющиеся как на альвеолярное, так и интерстициальное пространство, преимущественно в верхних отделах лёгких, возможен экссудативный плеврит (чаще двусторонний);
- количество эозинофилов в периферической крови может быть нормальным в первые дни болезни, но в бронхоальвеолярном лаваже отмечается значительное повышение уровня эозинофилов;
- нет сопутствующей бронхиальной астмы, нет инфекционного фактора возникшей пневмонии;
- отличный эффект от применения глюкокортикоидов (разрешение инфильтратов в лёгких в течение нескольких дней). В первые дни заболевания может возникнуть необходимость в искусственной вентиляции лёгких.

Заболевание может встретиться в любом возрасте, но чаще всего заболевают пациенты в возрасте от 20 до 40 лет при значительном преобладании мужчин.

**Лекарственная ЭП, или ЭП, индуцированная медикаментами**, — вариант заболевания, который обычно относят к простой ЭП (синдрому Леффлера). Возникает при контакте с лекарствами и токсинами, как вдыхаемыми, так и принимаемыми внутрь [17]. При анализе случаев лекарственно-индуцированной ЭП у 196 пациентов [18] задействованными оказались почти все классы лекарственных препаратов, однако чаще других указывались антибиотики, нестероидные противовоспалительные и противоэпилептические препараты: по частоте назначения лидировали даптомицин, месалазин, миноциклин, сульфасалазин и нитрофурантоин. Описаны реакции на тиазиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, тестостерон, Гексэстрол, хлорпропамид, трициклические антидепрессанты, этамбутол, изониазид, ПАСК. В практической деятельности в случае возникновения эозинофилии с лёгочными инфильтратами следует внимательно проанализировать любую медикаментозную терапию, применённую пациентом в течение нескольких недель до дебюта ЭП. Теоретически ЭП может развиваться на новый препарат при отсутствии в инструкции указаний на этот побочный эффект. Так случилось с зарегистрированным в 2006 г. даптомицином (антибиотик для лечения тяжёлых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционного эндокардита с бактериемией, вызванной золотистым стафилококком). Через несколько лет в инструкцию было введено дополнение о возможности развития ЭП, хотя и с очень низкой частотой ( $<1/10000$ ): «В большинстве случаев у пациентов развилась лихорадка, одышка, дыхательная недостаточность и диффузные инфильтраты в лёгких. Большинство симптомов заболевания появилось после более чем 2 нед. лечения. Улучшение у пациентов отмечалось, когда терапия была прекращена и начато лечение стероидами. Было отмечено повторное развитие эозинофильной пневмонии при повторном применении».

Возможна также реакция на наркотики (кокаин, героин), триптофан, никель, цинк.

Клинически медикаментозная ЭП может протекать бессимптомно либо с клиническими проявлениями простой ЭП. В некоторых случаях присоединяется бронхиальная обструкция, иногда — тяжёлая дыхательная недостаточность. Лекарственная ЭП у некоторых пациентов может сочетаться с различными внелёгочными проявлениями (кожными, артритом, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и т.д.). Тяжёлые реакции на медикаменты (синдром Стивенса—Джонсона и др.) рассматривать в рамках лёгочных эозинофилий нецелесообразно.

Рентгенологически (мультиспиральная компьютерная томография лёгких) при лекарственно-индуцированной ЭП выявляются неспецифические признаки: периферические участки инфильтратив-

ного уплотнения лёгочной ткани, симптом матового стекла. Гистологическая картина представлена скоплениями эозинофилов и макрофагов в просвете альвеол, в редких случаях — лимфоцитов и плазматических клеток в альвеолярных перегородках и прилегающем интерстиции.

Диагноз ЭП, индуцированной лекарствами, основывается на факте использования лекарственного средства без какой-либо другой очевидной причины ЭП. При этом после отмены подозреваемого препарата ЭП регрессирует. Для постановки окончательного диагноза необходимо повторно ввести лекарство (провокационный тест в условиях стационара) и оценить, рецидивирует ли поражение лёгких, хотя для подавляющего большинства клинических случаев это нецелесообразно.

В некоторых случаях трудно однозначно сказать, что явилось причиной развития ЭП — медикамент, лучевая терапия, паранеопластическая реакция. Описан случай возникновения ЭП у 49-летней пациентки, получавшей терапию трастузумабом (моноклональное антитело) и лучевую терапию по поводу рака груди [19]. Через 2 мес после лучевой терапии у пациентки появились продуктивный кашель, прогрессирующая одышка, периодические хрипы и боль в груди слева. При компьютерной томографии были выявлены лёгочные инфильтраты; трансбронхиальная биопсия левой верхней доли определила значительное увеличение количества эозинофилов без признаков инфекции. На фоне перорального приёма преднизолона в течение 2 нед. отмечена положительная динамика, а через 6 мес — отсутствие жалоб и рецидивов поражения лёгких. Авторы охарактеризовали заболевание как хроническую ЭП с ятрогенным генезом.

Примером токсической реакции является зарегистрированный и описанный в 1981 г. в Испании синдром токсического масла: употребление в пищу предназначенного для промышленных целей рапсового масла (под видом оливкового) привело к заболеванию около 20 тыс. человек со смертностью более 1,5%. Клинически синдром проявился в виде кашля, лихорадки, кожной сыпи, миалгии и эозинофилии [20].

В 1989 г. в США описана реакция, расценённая как токсическая, у длительно принимавших в больших дозах L-триптофан в качестве седативного средства. Реакция проявлялась эозинофилией, генерализованной миалгией, кашлем, одышкой, двусторонними лёгочными инфильтратами. В дальнейшем такая реакция стала обозначаться как синдром эозинофилии-миалгии [21].

Синдром Чарджа—Стросса (Churg-Strauss syndrome) — некротизирующий васкулит (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) — представляет собой эозинофильное гранулематозное воспаление с вовлечением дыхательных

путей. В 2012 г. заболевание получило новое название — эозинофильный гранулематоз с полиангиитом — и было отнесено к группе ANCA-ассоциированных васкулитов (от anti-neutrophil cytoplasmic antibody — *антитела к цитоплазме нейтрофилов*).

Хотя антинейтрофильные цитоплазматические аутоантитела (ANCA) против миелопероксидазы часто встречаются при этом синдроме, неясно, действительно ли он относится к аутоиммунной патологии. Вероятно, существует важная роль Т-клеток в патогенезе синдрома, при этом Th2-воспаление представляет собой его важный компонент [22]. Однако факторы, которые отличают синдром Чарджа—Стросс от других Th2-управляемых эозинофильных процессов, остаются не полностью изученными. Результаты многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования применения меполизумаба [23] дают основание предполагать, что лечение моноклональными антителами к ИЛ-5 будет эффективным. Синдром протекает в 3 этапа: вначале могут отмечаться симптомы аллергического ринита и бронхиальной астмы, которая на следующем этапе принимает тяжёлую форму и может сочетаться с высокой эозинофилией, эозинофильной инфильтрацией за пределами лёгких. Один из признаков, когда можно заподозрить эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, — это переход ранее контролируемой астмы в неконтролируемую, резистентную к стандартным методам терапии. Кульминация болезни — клинически мультиорганный патология с признаками поражения сердца, центральной нервной системы, моно- и полиневритами, полисерозитами, поражением кожных покровов. Поражение почек нехарактерно.

Имеются сообщения о связи приёма некоторых противоастматических препаратов (антилейкотриеновых, ингаляционных кортикостероидов, омализумаба) с развитием синдрома Чарджа—Стросс. Однако, наиболее вероятно, что эти препараты не являются причиной дебюта синдрома: скорее, синдром имел уже начальную стадию развития, а препараты для лечения астмы лишь усугубили его прогрессирование, либо дебют синдрома совпал с отменой или снижением дозы кортикостероидов, что, в свою очередь, демаскирует начальные проявления синдрома [24].

Среди вторичных ЭП с известной этиологией в практике аллерголога-иммунолога следует отметить *аллергический бронхолёгочный аспергиллёз*, который, как правило, встречается у больных бронхиальной астмой. Астма является и одним из критериев АБЛА. Другие критерии — собственно ЭП (мигрирующие инфильтраты на R-грамме или компьютерной томограмме лёгких), проксимальные бронхоэктазы, эозинофилия, увеличение концентрации обще-

го IgE в сыворотке крови, выявление IgE и IgG к *Aspergillus* spp. в сыворотке крови; положительная кожная проба с антигеном *Aspergillus* spp. (высокая диагностическая чувствительность, но низкая специфичность), отхождение слизистых пробок и выделение *Aspergillus* spp. из мокроты и бронхоальвеолярного смыва, при этом ЭП присутствует в острой фазе или при обострении болезни.

### Дифференциальная диагностика эозинофильной пневмонии

Проводя дифференциальную диагностику при лёгочной эозинофилии, безусловно, необходимо уточнить наличие или отсутствие бронхиальной астмы, наличие в прошлом симптомов лёгочной эозинофилии. Далее исключают гельминтозы и собирают тщательный медикаментозный анамнез. Среди инструментальных методов исследования особое значение имеют рентгенография грудной клетки, компьютерная томография.

В случае если пациент пребывает в эндемичной паразитарной зоне, необходимо рассмотреть возможность тропической лёгочной эозинофилии. Если у пациента неконтролируемая астма (или ранее контролируемая астма стала протекать гораздо тяжелее) — нужно подумать об АБЛА. При васкулите с поражением нескольких органов (сердце, кожа, нейропатия) вероятен аутоиммунный генез лёгочной эозинофилии. В случае отсутствия очевидной причины следует тщательно исключать лекарственную ЭП.

Клиническая картина хронической ЭП и синдрома Чарджа—Стросс могут быть схожи на начальных этапах. Более того, некоторые авторы считают, что хроническую ЭП можно рассматривать как более благоприятную разновидность этой системной патологии либо как начальный этап аутоиммунного поражения.

Для обозначения ЭП в практической деятельности правомерными могут быть такие варианты диагноза:

- Гельминтоз (аскаридоз). Эозинофильная пневмония (синдром Леффлера);
- Простая идиопатическая эозинофильная пневмония;
- Хроническая эозинофильная пневмония;
- Бронхиальная астма. Аллергический бронхолёгочный аспергиллёз. Эозинофильная пневмония;
- Острая эозинофильная пневмония;
- Основное заболевание (например, онкогематология, опухоль в случае паранеопластической реакции или осложнения лучевой терапии). Эозинофильная пневмония (аналогично можно структурировать диагноз при лекарственной непереносимости и токсических реакциях).

## Заключение

Таким образом, в клинической практике врача аллерголога-иммунолога ЭП может встречаться чаще, чем болезнь диагностируется фактически. ЭП часто ассоциирована с аллергией, но не обязательно — с атопией. ЭП — это группа заболеваний различного генеза. Однако вероятность обращения пациента к аллергологу очень высока при любом происхождении болезни, т.к. ярким признаком заболевания является эозинофилия. Так, при эозинофильном гранулематозе с полиангиитом и дебют заболевания, и достаточно продолжительный период его развития клинически почти полностью соответствуют картине аллергического ринита и бронхиальной астмы. В подавляющем большинстве случаев эозинофильной пневмонии при обращении пациента к аллергологу-иммунологу специалист может и должен его лечить, при необходимости перенаправляя, например, к ревматологу.

Наши представления об ЭП исторически углублялись и расширялись, и на сегодняшний день уже можно говорить о достаточно целостном, хотя и не исчерпывающем понимании этого явления. Несмотря на то, что, по современным представлениям, ЭП является частью более общего целого — лёгочных эозинофилий, в практической деятельности удобнее и правильнее использовать термин «эозинофильная пневмония» без упоминания о «лёгочной эозинофилии». В то же время, если в диагнозе будет звучать «лёгочная эозинофилия» в контексте с основным заболеванием (например, «гельминтоз; лёгочная эозинофилия»), то это также не будет ошибкой.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The author declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, проведение исследования и подготовка статьи, одобрение финальной версии перед публикацией).

**Author contribution.** The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting

and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания. Серия: Библиотека практического врача. Важнейшие вопросы внутренней медицины. Москва: Медицина, 1991. 368 с.
2. Самсонова М.В., Черняев А.Л. Эозинофилия легких // Практическая пульмонология. 2016. № 1. С. 56–60.
3. Rose D.M., Hrnair D.E. Primary eosinophilic lung diseases // Allergy Asthma Proc. 2013. Vol. 34, N 1. P. 19–25. doi: 10.2500/aap.2013.34.3628
4. Crowe M., Robinson D., Sagar M., et al. Chronic eosinophilic pneumonia: clinical perspectives // Ther Clin Risk Manag. 2019. Vol. 15. P. 397–403. doi: 10.2147/TCRM.S157882
5. Jeong Y.J., Kim K.I., Seo I.J., et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview // Radiographics. 2007. Vol. 27, N 3. P. 617–637. doi: 10.1148/rg.273065051
6. Löffler W. Zur differentialdiagnose der lungeninfiltrierungen II. Ueber fluchtige succedaninfiltrate (mit Eosinophilie) // Beitr Klin Tuberk. 1932. Vol. 79. P. 368–382. doi: 10.1007/bf02079221
7. Weingarten R.J. Tropical eosinophilia // Lancet. 1943. Vol. 241. P. 103–105. doi: 10.1016/s0140-6736, N 00)70615-5
8. Cottin V. Diseases Elung. Eosinophilic lung diseases // Clin Chest Med. 2016. Vol. 37, N 3. P. 535–556. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.015
9. Carrington C.B., Addington W.W., Goff A.M., et al. Chronic eosinophilic pneumonia // N Engl J Med. 1969. Vol. 280, N 15. P. 787–798. doi: 10.1056/nejm196904102801501
10. Leon-Kindberg M., Adida P., Rosenthal L. Pneumopathie et eosinophiles // Presse Med (Paris). 1940. Vol. 48. P. 277–278.
11. To M., Kono Y., Yamawaki S., et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab // J Allergy Clin Immunol Pract. 2018. Vol. 6, N 5. P. 1746–1748.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.017
12. Kaya H., Gümüş S., Uçar E. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia // Chest. 2012. Vol. 142, N 2. P. 513–516. doi: 10.1378/chest.11-1881
13. Allen J.N., Pacht E.R., Gadek J.E., Davis W.B. Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure // N Engl J Med. 1989. Vol. 321, N 9. P. 569–574. doi: 10.1056/nejm198908313210903
14. Badesch D.B., King T.E., Schwarz M.I. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? // Am Rev Respir Dis. 1989. Vol. 139, N 1. P. 249–252. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.249
15. Uchiyama H., Suda T., Nakamura Y., et al. Alterations in smoking habits are associated with acute eosinophilic pneumonia // Chest. 2008. Vol. 133, N 5. P. 1174–1180. doi: 10.1378/chest.07-2669
16. De Giacomo F., Vassallo R., Yi E.S., Ryu J.H. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management // Am J Respir Crit Care Med. 2018. Vol. 197, N 6. P. 728–736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI
17. Solomon J., Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia // Semin Respir Crit Care Med. 2006. Vol. 27, N 2. P. 192–197. doi: 10.1055/s-2006-939522

18. Bartal C., Sagy I., Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia // *Medicine*. 2018. Vol. 97, N 4. P. e9688. doi: 10.1097/MD.0000000000009688
19. Jin F., Wang S.T. Chronic eosinophilic pneumonia after trastuzumab and radiation therapy for breast cancer // *Medicine*. 2019. Vol. 98, N 1. P. e14017. doi: 10.1097/MD.00000000000014017
20. Alonso R.A., Zea-Mendoza A.C., Salazar-Vallinas J.M., et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma // *Semin Arthr Rheum*. 1986. Vol. 15, N 3. P. 200–212. doi: 10.1016/0049-0172(86)90017-x
21. Allen J.A., Peterson A., Sufit R., et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan // *Arthr Rheum*. 2011. Vol. 63, N 11. P. 3633–3639. doi: 10.1002/art.30514
22. Dallos T., Heiland G., Strehl J., et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome // *Arthritis Rheum*. 2010. Vol. 62, N 11. P. 3496–3503. doi: 10.1002/art.27678
23. Wechsler M.E., Akuthota P., Jayne D., et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376, N 20. P. 1921–1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
24. Wechsler M.E. Pulmonary eosinophilic syndromes // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007. Vol. 27, N 3. P. 477–492. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005
9. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med*. 1969;280(15):787–798. doi: 10.1056/nejm196904102801501
10. Leon-Kindberg M, Adida P, Rosenthal L. Pneumopathie et eosinophiles. *Presse Med (Paris)* 1940;48:277–278.
11. To M, Kono Y, Yamawaki S, et al. A case of chronic eosinophilic pneumonia successfully treated with mepolizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1746–1748.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.017
12. Kaya H, Gümüş S, Uçar E. Omalizumab as a steroid-sparing agent in chronic eosinophilic pneumonia. *Chest*. 2012;142(2):513–516. doi: 10.1378/chest.11-1881
13. 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
14. Badesch DB, King TE Jr, Schwarz MI. Acute eosinophilic pneumonia: a hypersensitivity phenomenon? *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(1):249–252. doi: 10.1164/ajrccm/139.1.249
15. 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
16. De Giacomo F, Vassallo R, Yi ES, Ryu JH. Acute Eosinophilic Pneumonia. Causes, Diagnosis, and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):728–736. doi: 10.1164/rccm.201710-1967CI
17. Solomon J, Schwarz M. Drug-, toxin-, and radiation therapy-induced eosinophilic pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:192–197. doi: 10.1055/s-2006-939522
18. Bartal C, Sagy I, Barski L. Drug-induced eosinophilic pneumonia. *Medicine*. 2018;97(4):e9688. doi: 10.1097/MD.0000000000009688
19. Jin F, Wang ST. Chronic eosinophilic pneumonia after trastuzumab and radiation therapy for breast cancer. *Medicine*. 2019;98(1):e14017. doi: 10.1097/MD.0000000000001401
20. Alonso RA, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthr Rheum*. 1986;15(3):200–212. doi: 10.1016/0049-0172(86)90017-x
21. Allen JA, Peterson A, Sufit R, et al. Post-epidemic eosinophilia-myalgia syndrome associated with L-tryptophan. *Arthr Rheum*. 2011;63(11):3633–3639. doi: 10.1002/art.30514
22. Dallos T, Heiland G, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum*. 2010;62(11):3496–3503. doi: 10.1002/art.27678
23. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921–1932. doi: 10.1056/NEJMoa1702079
24. Wechsler ME. Pulmonary eosinophilic syndromes. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2007;27(3):477–492. doi: 10.1016/j.iac.2007.07.005

## REFERENCES

1. Pytskiy VI, Adrianova NV, Artomasova AV. Allergic diseases. Series: Library of the practical doctor. The most important issues of internal medicine. Moscow: Meditsina; 1991. 368 p. (In Russ).
2. Samsonova MV, Chernyaev AL. Eosinophilia of the lungs. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2016;(1):56–60. (In Russ).
3. Rose DM, Hrcncir DE. Primary eosinophilic lung diseases. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(1):19–25. doi: 10.2500/aap.2013.34.3628
4. 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
5. Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics*. 2007;27(3):617–637. doi: 10.1148/rg.273065051
6. Löffler W. Zur differentialdiagnose der lungeninfiltrierungen II. Ueber fluchtige succedaninfiltrate (mit Eosinophilie). *Beitr Klin Tuberk*. 1932;79:368–382. doi: 10.1007/bf02079221
7. Weingarten RJ. Tropical eosinophilia. *Lancet*. 1943;241:103–105. doi: 10.1016/s0140-6736(00)70615-5
8. Cottin V. Diseases Elung. Eosinophilic lung diseases. *Clin Chest Med*. 2016;37(3):535–556. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.015

## ОБ АВТОРЕ

**Царёв Сергей Владимирович**, д.м.н., доцент;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2235-243X>;  
eLibrary SPIN: 4590-9457; e-mail: sv.tsarev@nrcii.ru

## AUTHOR INFO

**Sergey V. Tsarev**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant professor;  
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,  
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2235-243X>;  
eLibrary SPIN: 4590-9457; e-mail: sv.tsarev@nrcii.ru