

# Эозинофильный бронхит

**Б.А. Черняк, И.И. Воржева**

Впервые неастматический **эозинофильный бронхит** (ЭБ) как заболевание, являющееся причиной хронического кашля и отличное от **бронхиальной астмы** (БА), описали P.G. Gibson et al. в 1989 г. [1]. За прошедшие два десятилетия накоплен значительный фактический материал, касающийся различных аспектов данной патологии. В настоящее время ЭБ рассматривается как заболевание, обусловленное эозинофильным воспалением слизистой оболочки бронхов, основным клиническим проявлением которого служит длительный, умеренной интенсивности, преимущественно сухой или малопродуктивный кашель, ассоциированный с эозинофилией мокроты. Эозинофилия периферической крови не является обязательным симптомом. Для ЭБ характерно отсутствие признаков бронхиальной обструкции в виде свистящего дыхания, вариабельности пиковой скорости выдоха при пикфлоуметрическом мониторинге и **бронхиальной гиперреактивности** (БГР) [2, 3]. Поскольку эозинофильная инфильтрация дыхательных путей является облигатным признаком ЭБ, то цитологическое исследование мокроты (в том числе индуцированной) служит основным методом идентификации заболевания.

**Эпидемиологические данные** о распространенности ЭБ отсутствуют. Тем не менее судить о его частоте хотя бы ориентировочно позволяют результаты двухлетнего проспективного исследования, в котором показано, что частота ЭБ среди взрослых некурящих пациентов, обратившихся к врачам в связи с хроническим кашлем, составляет 13% [4]. С этими данными хорошо согласуется мнение о том, что 10–30% пациентов с синдромом хронического кашля нуждаются в обследовании по поводу возможного ЭБ [5]. Таким образом, хотя ЭБ едва ли можно отнести к редким заболеваниям, опыт свидетельствует, что ЭБ диагностируется реже, чем встречается. Это в первую очередь связано с недостаточным использованием цитологического исследования мокроты и гипердиагностикой кашлевого варианта БА.

**Этиологические факторы** ЭБ могут быть различными. У большинства больных они не определяются, что позволяет отнести эти случаи к идиопатической (эндогенной) форме заболевания. Реже в качестве причинного фактора выступает респираторная сенсibilизация, которая подтверждается с помощью обычного аллергологического тестирования, включающего кожные пробы или определение уровня *in vitro* специфических иммуноглобулинов Е в плаз-

ме. Спектр аллергии у больных ЭБ не отличается от такового при БА, однако частота атопии среди пациентов с ЭБ не превышает популяционный уровень, тогда как при БА она существенно повышена [2].

ЭБ, как и БА, может носить профессиональный характер. Каких-либо специфических клинко-функциональных признаков профессиональный ЭБ не имеет и характеризуется теми же симптомами, что и непрофессиональный: кашель, эозинофилия мокроты, отсутствие вариабельной бронхиальной обструкции и БГР. В качестве единственного доказательства профессионального характера заболевания выступает причинная связь кашля и эозинофилии мокроты с теми сенсibilизаторами, влиянию которых пациент подвергается на рабочем месте [6, 7]. Профессиональный ЭБ в последнее десятилетие описан у представителей различных специальностей: пекарей (сенсibilизаторами являются аллергены амбарных клещей, пшеничной муки, грибковая  $\alpha$ -амилаза), работников химической промышленности (латекс, эпоксидная смола, акрилат), сельского хозяйства (споры грибов), литейного производства (изоцианат) [7–13].

Ключевым фактором **патогенеза ЭБ** служит хроническое воспаление, при котором ведущую эффекторную роль играют эозинофилы, приводящие к тканевому повреждению респираторного тракта. Вместе с тем возникает очевидный вопрос: почему сходный механизм воспаления в бронхиальном дереве, основным биомаркером которого является эозинофил, обуславливает разные патофизиологические и клинические эффекты. При БА эозинофильное воспаление ассоциируется с БГР и вариабельной обструкцией, клиническими эквивалентами которых служат одышка, удушье и кашель, тогда как ЭБ характеризуется отсутствием БГР и вариабельной обструкции, а кашель становится основным симптомом.

При компьютерной томографии высокого разрешения, с помощью которой анализировались толщина стенок бронхов и выраженность феномена “воздушных ловушек” в легких, не выявлены какие-либо различия между больными ЭБ и БА [14]. Также отсутствовали различия между этими заболеваниями при сравнении уровней интерлейкина-5, лейкотриенов и эозинофильного катионного белка в индуцированной мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, оксида азота в выдыхаемом воздухе, толщины базальной мембраны, содержания эозинофилов и Т-лимфоцитов в слизистой оболочке бронхов [2, 15]. Концентрация гистамина и простагландина  $D_2$  в жидкости бронхоальвеолярного лаважа была повышена только в группе больных ЭБ. На основании полученных данных было высказано предположение о том, что при ЭБ в отличие от БА характерна активация **тучных клеток** (ТК), локализующихся преиму-

Иркутский государственный институт усовершенствования врачей, кафедра пульмонологии и аллергологии.

**Борис Анатольевич Черняк** – профессор, зав. кафедрой.

**Ирина Ивановна Воржева** – канд. мед. наук, доцент кафедры.

щественно в поверхностных слоях бронхиальной стенки. Благодаря исследованию биопсийного материала была получена ценная информация о роли ТК при ЭБ. Оказалось, что локализация ТК в стенке бронхов у больных БА и ЭБ различается: содержание ТК в эпителии и слизистой оболочке при ЭБ значительно больше, чем при БА, а у больных БА увеличено количество ТК в гладких мышцах (в отличие от показателя при ЭБ) [4]. Для понимания патогенетических и клинических различий БА и ЭБ важным представляется тот факт, что между количеством ТК в гладких мышцах бронхов и выраженностью БГР при БА имеется достоверная корреляция. Таким образом, в качестве ключевой особенности воспаления, обуславливающей клинико-функциональные различия ЭБ и БА, может рассматриваться микролокализация ТК. Преобладание ТК в гладких мышцах бронхов при БА сопровождается БГР и вариабельной обструкцией с соответствующей клинической картиной, а преимущественное проникновение ТК в респираторный эпителий (но не в мышцы бронхов) способствует формированию необструктивного бронхита и хронического кашля.

Отсутствие БГР в условиях эозинофильного воспаления у пациентов с ЭБ заставляет по-новому взглянуть на значение эозинофилов при БА и, возможно, пересмотреть распространенную точку зрения на их ведущую роль в формировании БГР. С такими представлениями хорошо согласуются результаты клинического исследования, в котором лечение БА препаратом антител к интерлейкину-5 сопровождалось уменьшением содержания эозинофилов в периферической крови и мокроте, но при этом не снижался уровень БГР [16]. Наконец, следует отметить еще один аспект изучения взаимосвязи эозинофилов и БГР, который активно развивается в последнее время. Речь идет об анализе возможного участия геномных факторов при различных фенотипах эозинофильного воспаления, в том числе ЭБ и БА [15].

**Диагностика ЭБ**, как правило, не вызывает затруднений, если врач помнит о существовании этой нозологии. Как уже отмечалось, наиболее часто этот диагноз устанавливается у пациентов с синдромом хронического кашля. Особенно оправдан поиск ЭБ, когда очевидные причины для хронического кашля отсутствуют или предполагаются, но соответствующее лечение малоэффективно. Чтобы подчеркнуть самостоятельность ЭБ, в литературе его часто называют неастматическим эозинофильным бронхитом. Хотя нозологическая самостоятельность ЭБ признается не всеми клиницистами, тем не менее его **диагностические критерии** четко очерчены [2, 3]:

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

Предпринимались попытки в качестве альтернативного метода диагностики ЭБ использовать измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе [17]. Был показан повышенный

Дифференциально-диагностические признаки БА и ЭБ [2]

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

\* В зависимости от выраженности эозинофилии мокроты.

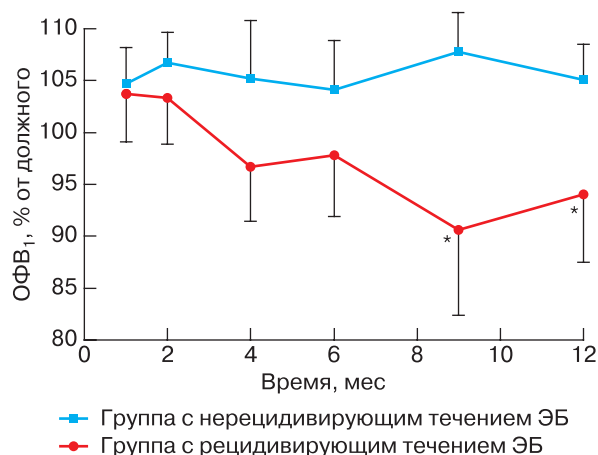
уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе при ЭБ, однако его диагностическая ценность оказалась небольшой.

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

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

В **лечении ЭБ** ведущее значение имеет противовоспалительная терапия **ингаляционными глюкокортикостероидами** (ИГКС) наряду с профилактическими мероприятиями, направленными на устранение причинно-значимых аллергенов и триггеров (бытовых и профессиональных). Показано, что на фоне приема ИГКС уменьшается не только выраженность симптомов, но и число эозинофилов в мокроте [18]. При оценке выраженности кашлевого рефлекса в тесте с капсаицином отмечалось ее снижение на фоне 4-недельного лечения будесонидом в дозе 400 мкг/сут, причем этот эффект коррелировал со снижением содержания эозинофилов в мокроте [19]. Эффективность ИГКС именно при ЭБ подтверждают результаты рандомизированного плацебоконтролируемого исследования, в котором не выявлено положительного влияния будесонида на хронический кашель при неэозинофильном бронхите [20].

В настоящее время отсутствуют высокодоказательные рекомендации по дозам ИГКС и продолжительности их использования при ЭБ. Согласно рекомендациям экспертов эффективность лечения следует оценивать с учетом симптомов и выраженности эозинофилии мокроты. Стартовая терапия ИГКС, как правило, начинается со средних доз, а ее продолжительность должна составлять не менее 4–8 нед.



Динамика ОФВ<sub>1</sub> у пациентов с ЭБ [21]. \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ .

Могут потребоваться и более высокие дозы ИГКС, а в ряде случаев и пероральные формы глюкокортикостероидов (ГКС) [2, 3]. Только мониторинг эффективности лечения с учетом выраженности кашля, эозинофилии мокроты и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) позволяет в каждом конкретном случае определить адекватную продолжительность лечения и дозы ИГКС. Так, клинический эффект от ИГКС в виде исчезновения симптомов и эозинофилии мокроты был достигнут у 75% пациентов с ЭБ в течение 2 мес, а у остальных – только через 4 мес [21]. Отсутствие ответа на терапию ГКС делает диагноз ЭБ сомнительным [3].

Следует остановиться на таком важном аспекте, как особенности течения и эволюции ЭБ. Ограниченное число исследований, выполненных к настоящему времени, затрудняет данную задачу. Тем не менее помимо отдельных наблюдений, свидетельствующих о возможности как “мягкого” течения ЭБ, так и трансформации его в бронхообструктивные заболевания, выполнено несколько продолжительных исследований, сделавших возможным обсуждение этой темы на основании серьезного фактического материала. В проспективное 48-месячное исследование было включено 36 пациентов с ЭБ, диагностированным по строгим критериям: кашель длительностью более 4 нед, отсутствие признаков патологии при рентгенографии легких, ОФВ<sub>1</sub> >75% от должного и отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких >0,7, отрицательный ответ на бронходилататор короткого действия, отсутствие БГР в тесте с метахолином и эозинофилия мокроты >3% [21]. Всем пациентам назначался будесонид 800 мкг/сут или флутиказона пропионат в эквивалентной дозе. Терапия ИГКС продолжалась до полного прекращения кашля, а при его рецидиве ИГКС назначали повторно. Функциональные и лабораторные исследования проводились на протяжении 4 лет. У большинства больных (79%) после лечения ИГКС кашель в дальнейшем отсутствовал на всем протяжении исследования (хотя у 10 человек эпизодически определялась бессимптомная эозинофилия мокроты), не снижался ОФВ<sub>1</sub> и не развива-

лась БГР. У 21% больных через 4–6 мес после первого курса лечения ИГКС эпизоды кашля и эозинофилии мокроты повторялись, что позволило отнести их к группе рецидивирующего течения ЭБ. В этой группе отмечалась отчетливая тенденция к снижению ОФВ<sub>1</sub> (рисунок), у 3 человек в течение 1 года ОФВ<sub>1</sub> снизился более чем на 20% от исходного уровня, а у 1 пациента развилась БА с типичной симптоматикой и БГР. На основании этих данных высказано предположение о том, что рецидивирующее течение ЭБ может рассматриваться как фактор риска формирования бронхообструктивной патологии, включая БА.

В другом исследовании на протяжении от 1 года до 7 лет (в среднем 3,1 года) наблюдались 32 пациента с ЭБ [22]. Только у 1 пациента после первого курса лечения ИГКС полностью исчезли кашель и эозинофилы в мокроте. В 66% случаев у пациентов периодически появлялись симптомы и/или эозинофилия мокроты, но ОФВ<sub>1</sub> при этом не снижался и БГР не развивалась. У 3 человек (9%) появились типичные симптомы БА и БГР, а еще у 5 больных (15%) сформировалась стабильная бронхиальная обструкция, соответствующая критериям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Проведение многофакторного регрессионного анализа позволило идентифицировать в качестве предикторов формирования стойкой бронхиальной обструкции у больных ЭБ курение, женский пол и высокий уровень эозинофилии мокроты.

Таким образом, проведенные исследования демонстрируют, что при естественном течении ЭБ способен к трансформации в бронхообструктивные заболевания – БА и ХОБЛ. В этом контексте заслуживает внимания высказанная С.Е. Brightling [2] гипотеза о том, что ЭБ может рассматриваться как предшественник ХОБЛ с эозинофильным фенотипом, который выделяется в последние годы многими авторами.

## Список литературы

- Gibson P.G. et al. // *Lancet*. 1989. V. 345. P. 1346.
- Brightling C.E. // *Chest*. 2006. V. 129. Suppl. P. 116.
- Oxford Handbook of Respiratory Medicine / Ed. by St. Chapman et al. Oxford, 2009.
- Brightling C.E. et al. // *N. Engl. J. Med*. 2002. V. 346. P. 1699.
- Ayik S.O. et al. // *Respir. Med*. 2003. V. 97. P. 695.
- Quirce S. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol*. 2004. V. 4. P. 87.
- Stefano F. et al. // *Thorax*. 2007. V. 62. P. 368.
- Pala G. et al. // *G. Ital. Med. Lav. Ergon*. 2010. V. 32. P. 145.
- Barranco P. et al. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol*. 2008. V. 18. P. 494.
- Quirce S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001. V. 10. P. 81.
- Lemiere C. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 1997. V. 100. P. 852.
- Kobayashi O. // *Arerugi*. 1994. V. 43. P. 660.
- Tanaka H. et al. // *Chest*. 2002. V. 122. P. 1080.
- Park S.W. et al. // *Thorax*. 2006. V. 61. P. 41.
- Park C.S. // *Allergy Asthma Immunol. Res*. 2010. V. 2. P. 188.
- Leckie M.J. et al. // *Lancet*. 2000. V. 356. P. 2144.
- Berlyne G.S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000. V. 106. P. 638.
- Gibson P.G. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 1995. V. 25. P. 127.
- Brightling C.E. et al. // *Eur. Respir. J*. 2000. V. 15. P. 682.
- Pizzichini M.M. et al. // *Can. Respir. J*. 1999. V. 6. P. 323.
- Park S.W. et al. // *Chest*. 2004. V. 125. P. 1998.
- Berry M.A. et al. // *Clin. Exp. Allergy*. 2005. V. 35. P. 598.